

Aus der Abteilung für Endokrinologie an der  
II. Medizinischen Klinik und Poliklinik der  
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Grundlagen der  
antiphlogistischen und immunsuppressiven  
Therapie mit Kortikosteroiden

Inauguraldissertation  
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin  
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz dem  
Fachbereich Medizin

vorgelegt von  
Gerhard Schulz  
aus Bremervörde

Mainz  
1977

1980







Digitized by the Internet Archive  
in 2026

Aus der Abteilung für Endokrinologie an der  
II. Medizinischen Klinik und Poliklinik der  
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Grundlagen der  
antiphlogistischen und immunsuppressiven  
Therapie mit Kortikosteroiden

Inauguraldissertation  
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin  
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz dem  
Fachbereich Medizin

vorgelegt von  
Gerhard Schulz  
aus Bremervörde

Mainz  
1977

|               |                           |
|---------------|---------------------------|
| Dekan:        | Professor Dr. H. Leithoff |
| 1. Gutachter: | Professor Dr. J. Beyer    |
| 2. Gutachter: | Professor Dr. J. Fischer  |

Tag der mündlichen Prüfung: 16. Januar 1980



## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung
2. Chemie der Kortikosteroide
- 2.1. Biosynthese, Abbau und Regulation der Glukokortikoide
- 2.2. Partialwirkungen der Glukokortikoide
3. Therapeutische Anwendung von Glukokortikoiden
- 3.1. Substitutionsbehandlung
- 3.2. Immunsuppressive und antiphlogistische Therapie
4. Anwendung von Glukokortikoiden in der Therapie von immunpathologischen Systemerkrankungen
- 4.1. Lupus erythematoses
- 4.1.1. Klinik und Pathogenese
- 4.1.2. Grundlage der Glukokortikoidtherapie
- 4.1.3. Alleinige Glukokortikoidtherapie und kombinierte Behandlung: Therapieerfolge
- 4.2. Dermatomyositis/Polymyositis
- 4.2.1. Klinik und Pathogenese
- 4.2.2. Grundlage der Glukokortikoidtherapie
- 4.3. Progressive Sklerodermie
- 4.3.1. Klinik und Pathogenese
- 4.3.2. Grundlage der Glukokortikoidtherapie
- 4.4. Wegenersche Granulomatose
- 4.4.1. Klinik und Pathogenese
- 4.4.2. Grundlage der Glukokortikoidtherapie
- 4.5. Polymyalgia rheumatica/Arteriitis temporalis
- 4.5.1. Klinik und Pathogenese
- 4.5.2. Grundlage der Glukokortikoidtherapie
5. Nebenwirkungen
- 5.1. Nebennierenrindensuppression
- 5.2. Steroiddiabetes
- 5.3. Osteoporose
- 5.4. Knochennekrosen
- 5.5. Wachstumsstörungen
- 5.6. Myopathie

- 5.7. Gastroduodenale Ulzera
- 5.8. Hypertonie
- 5.9. Augenveränderungen
- 5.10. Kontraindikationen
- 6. Möglichkeiten der immunsuppressiven und antiphlogistischen Therapie mit Glukokortikoiden
  - 6.1. Kontinuierliche und zirkadiane Therapie
  - 6.2. Alternierende Therapie
    - 6.2.1. Vorteile einer alternierenden Behandlung mit Glukokortikoiden gegenüber der täglichen Hormontherapie
    - 6.2.2. Auswirkungen der alternierenden Therapie auf die Grunderkrankungen
    - 6.2.3. Umstellung von kontinuierlicher auf alternierende Therapie
  - 6.3. ACTH-Therapie
  - 6.4. Absetzen der Glukokortikoidtherapie
- 7. Schluß
  - 7.1. Überlegungen vor Beginn einer Glukokortikoidtherapie
  - 7.2. Zusammenfassung
- 8. Literaturverzeichnis

## 1. Einleitung

Für die Therapie mit synthetischen Glukokortikoiden haben sich zahlreiche Anwendungsmöglichkeiten und Indikationen eröffnet, seit Hench 1948 erstmals das Kortison zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis eingesetzt hat.

Die anfängliche Überschätzung dieses neuentdeckten Medikamentes schlug in der Folgezeit wegen der vielfältigen Nebenwirkungen und der daraus entstehenden Probleme in eine grundsätzliche Ablehnung der synthetischen Glukokortikoide um (77).

Inzwischen haben jedoch die Glukokortikoide ihren gesicherten Anwendungsbereich in der Medizin, zumal in der Behandlung von entzündlichen immunpathologischen Systemerkrankungen gefunden.

In den letzten Jahren sind Vorstellungen über den Wirkungsmechanismus und das Eingreifen der Glukokortikoide in den Ablauf entzündlicher Reaktionen und in das Immunsystem entwickelt worden, die den klinischen Erfahrungen eine theoretische Grundlage geben.

Die Entwicklung von Kortisolderivaten mit fast rein glukokortikoider Wirkung und von Therapieschemata, die sich an der physiologischen Kortisolsekretion orientieren, ermöglichen eine Verminderung von gefährlichen Nebenwirkungen und eine Anwendung mit verringertem Risiko in der Langzeittherapie.

Mit der Einführung von Zytostatika in die Behandlung der entzündlichen immunpathologischen Systemerkrankungen stehen den Glukokortikoiden hochwirksame Medikamente gegenüber, die die Kortikoidtherapie teilweise ergänzen, aber auch ersetzen.

In dieser Arbeit soll über den Entwicklungsstand und die Grundlagen der antiphlogistischen und immunsuppressiven Therapie mit Glukokortikoiden eine Übersicht gegeben werden.

## 2. Chemie der Kortikosteroide

### 2.1. Biosynthese, Abbau und Regulation der Glukokortikoide

Die natürlichen Hormone der Nebennierenrinde sind beim Menschen das Kortisol, das Aldosteron sowie einige androgen wirksame Steroide.

Bei allen diesen Hormonen liegt mit dem Sterangerüst ein gemeinsamer Grundkörper vor (65). Substitutionen und Modifikationen an diesem Grundgerüst heben die besonderen biologischen Eigenschaften des Kortisol, des Aldosteron und der androgen wirkenden Steroide deutlicher hervor, ohne sie aber vollständig voneinander zu trennen. Hoden und Ovarien bilden mit den Hormonen Testosteron bzw. Östradiol und Progesteron ebenfalls Steroidhormone.

Die Glukokortikoide und Mineralokortikoide sind 21-Kohlenstoff-Steroide. Die in Abbildung 1 (70) schematisch dargestellte Biosynthese der Steroidhormone beginnt mit dem Cholesterin, aus dem das Pregnenolon als erster C-21-Körper durch enzymatische Abspaltung der Cholesterinseitenketten hervorgeht. Eine Epimerase wandelt das Pregnenolon in Progesteron um. Hier trennen sich die bis dahin gemeinsamen Synthesewege für Kortisol und Aldosteron. Durch Hydroxylierung in C 17 entsteht das 17-alpha-Hydroxyprogesteron, bei dem der Syntheseweg für die Sexualhormone von der Glukokortikoidsynthese abzweigt. Eine Hydroxylierung von C 21 und C 11 schließt die Kortisolbildung ab.

Der Abbau der Glukokortikoide und Mineralokortikoide beginnt mit einer Oxydation in C 17, so daß 17-Ketosteroide als Metaboliten entstehen. Diese Metaboliten werden in der Leber mit Glukuronsäure, in geringem Maße auch mit Schwefelsäure konjugiert und im Urin ausgeschieden.

Die Geschwindigkeit der Kortisolelimination hängt von der Exkretionsfähigkeit der Leber ab. Die Exkretionsleistung der Leber nimmt bei Erkrankungen dieses Organs ab. Bei einer

Schematische Darstellung der Biosynthese der  
Nebennierenrindenhormone

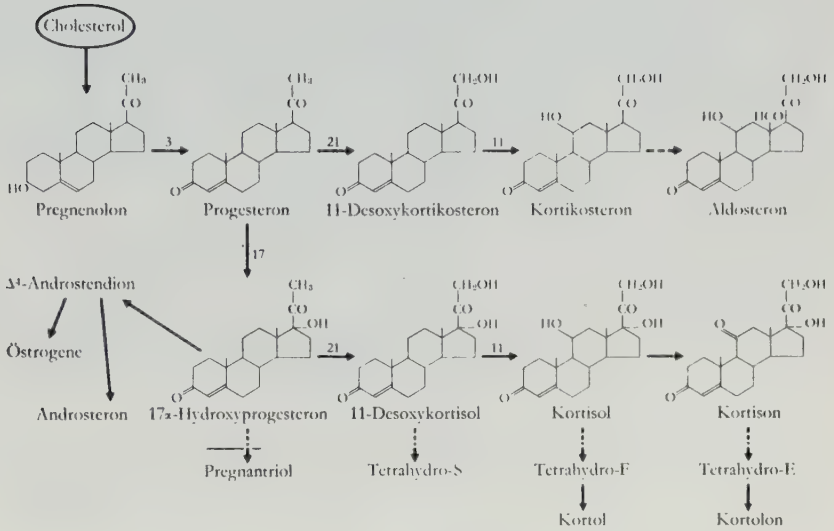


Abbildung 1

(70)

Leberzirrhose bleiben zwar die Plasmakortisolspiegel normal, jedoch werden vermindert 17-Ketosteroide im Urin ausgeschieden. Die Kortisolsekretion kann dabei von 29 mg/Tag auf 4,7 mg/Tag zurückgehen, die Halbwertszeit für Kortisol aber steigt von 80 min auf 330 min an (70, 124).

Der Kortisolspiegel im Blut wird über einen Mechanismus kontrolliert, der mit einem technischen Regelkreis mit Rückkopplungshemmung (feed back) vergleichbar ist (Abb. 2). Er umfaßt die Glieder Hypothalamus mit übergeordneten Hirnzentren, Hypophysenvorderlappen und Nebennierenrinde. Der Hypothalamus vergleicht in diesem Regelkreis den Sollwert des Kortisolspiegels mit dem tatsächlichen, dem Istwert. Bei Differenzen wird vom Hypothalamus der Corticotropin Releasing Factor (CRF) sezerniert, der eine ACTH-Ausschüttung im Hypophysenvorderlappen auslöst. ACTH regt dann in der Nebennierenrinde die Kortisolfreisetzung an.

Unter normalen Bedingungen wird ACTH stoßweise freigesetzt (%). Die ACTH-Spiegel und damit auch das durchschnittliche Kortisolniveau liegen morgens höher als in späteren Tagesstunden, so daß sich eine zirkadiane Rhythmik ergibt (Abb. 3).

Neben der physiologischen Steuerung des Regelkreises können auch andere Faktoren in ihn eingreifen, die in der Diagnostik eine Kontrolle auf jeder Stufe des Regelkreises erlauben.

## 2.2 Partialwirkungen der Glukokortikoide

Die Wirkung des Kortisols im Organismus ist nicht einheitlich, sondern läßt sich in folgende Partialwirkungen aufgliedern:

- glukoneogenetisch
- katabol
- minderalokortikoid
- androgen.

Bei einer Vermehrten endogenen Kortisolsekretion, dem Cushing-Syndrom, aber auch bei einer therapeutischen Zufuhr

Regulation des Glukokortikoidspiegels im Blut

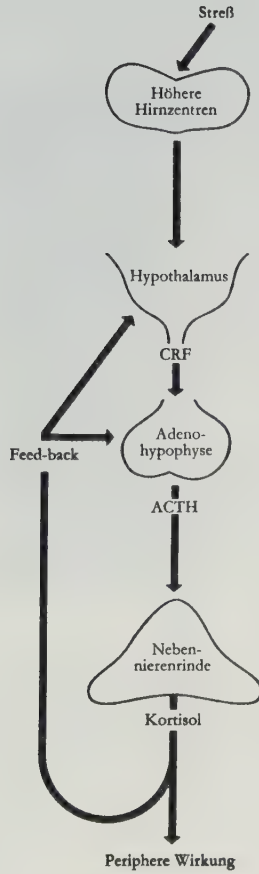


Abbildung 2

Zirkadianer Rhythmus der ACTH- und Kortisolsekretion

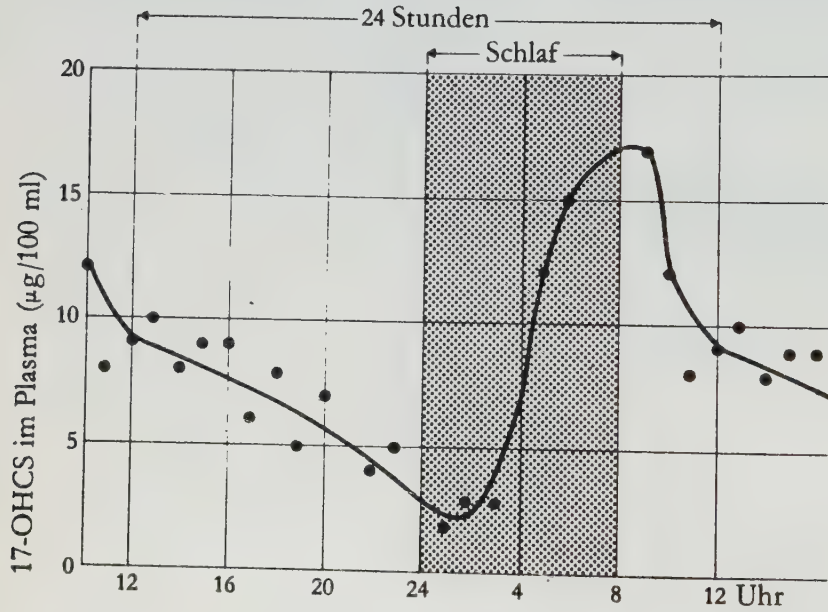


Abbildung 3

(70)

von Glukokortikoiden in pharmakologischer Dosierung entstehen hieraus folgende metabolische Effekte:

- Natriumretention, erhöhte Kaliumausscheidung im Urin
- Abnahme der intestinalen Kalziumresorption und negative Kalziumbilanz
- Toleranzverminderung gegenüber Kohlenhydraten
- Katabole Wirkung auf Proteine mit negativer Stickstoffbilanz
- Vermehrung der zirkulierenden Granulozyten und Verminderung der Eosinophilen und Lymphozyten.

Als klinische Symptome werden in diesem Zusammenhang beobachtet (142, 146):

- periphere Ödeme, Hypertonie, Facies lunata, Striae, Hirsutismus, Akne
- Muskelschwäche
- Osteoporose
- Steroiddiabetes
- Menstruationsstörungen, Libidoverlust
- schlechte Wundheilungstendenz
- ungenügende Antikörperbildung bei langer und hochdosierter Anwendung
- Euphorie, Appetitzunahme, Psychosen.

Für die therapeutische Anwendung von Kortikosteroiden, sieht man einmal von der Substitutionsbehandlung mit Kortisol und Kortison ab, genügt erfahrungsgemäß ein Hormon mit ausschließlich glukokortikoider Wirkung, um die bei der Behandlung erwünschten antiphlogistischen und immunsuppressiven Effekte zu erreichen.

Die pharmakologischen Forschungen bewegten sich denn auch folgerichtig dahin, die einzelnen Partialwirkungen durch Veränderungen am ursprünglichen Kortisolmolekül zu trennen und damit rein glukokortikoide Wirkungen zu erzielen. Dehydrierungen, Hydroxylierungen, Methylierungen und das Einfügen

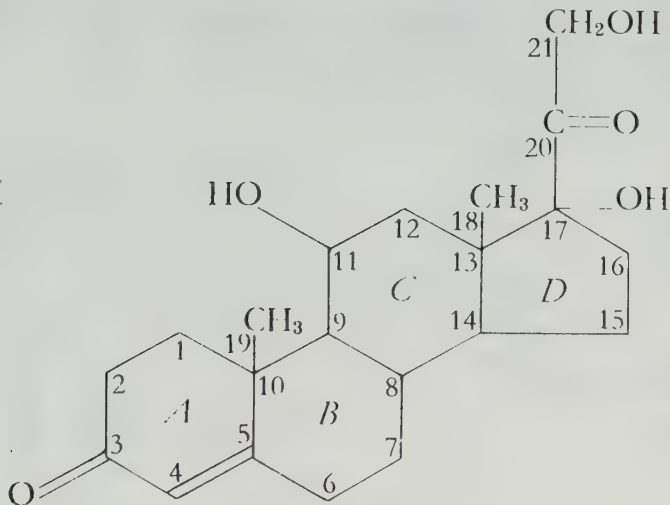
von Halogenen, meist von Fluor, betonen die einzelnen Partialwirkungen und heben sie hervor, so daß fast rein glukokortikoide und rein mineralokortikoide Steroide entstanden sind (70, 113) (Abb. 4).

Die wichtigsten synthetischen Glukokortikoide mit ihrer Herleitung vom Kortisol gibt die Abbildung 5 wieder.

Die Dosisäquivalenztabelle (Abb. 6) verdeutlicht die enge Kopplung von antiphlogistischer und glukokortikoider Wirkung. Mit zunehmender entzündungshemmender Wirkung nehmen auch die glukokortikoiden Effekte mit allen ihren Nebenwirkungen zu. Die entzündungshemmende Potenz steigt vom Kortison bis zum Betamethason um den Faktor 25 - 35 und mit ihr auch die glukokortikoide Wirkung. Die unerwünschte mineralokortikoide Partialwirkung des Kortisols aber geht dabei gänzlich verloren.

Dosisäquivalenztabellen ermöglichen es, die antiphlogistischen Wirkungen und die Nebenwirkungen verschiedener Glukokortikoide ungefähr abzuschätzen und miteinander zu vergleichen. Da diese Tabellen nach Tierexperimenten entstanden sind, lassen sie sich nicht vollkommen auf den Menschen übertragen (142). Individuelle Reaktionen auf die Glukokortikoidbehandlung und der Behandlungsmodus beeinflussen die Wirkung der Kortikoide z. T. stärker als es die chemische Beschaffenheit der einzelnen Kortisolabkömmlinge vermag (14).

Molekülveränderungen, die zur Trennung der  
mineralokortikoiden und der glukokortikoiden  
Partialwirkungen führen



Struktur des Kortisols

Erhöhung der glukokortikoiden (antiphlogistischen) Aktivität

- Dehydrierung (Doppelbindung in C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub>) Prednison, Prednisolon)
- Methylierung in Stellung 6 alpha
- Methylierung oder Methylengruppe in Stellung 16 alpha oder beta (Dexamethason, Betamethason, Paramethason)
- Hydroxylierung in Stellung 16 alpha (Triamzinolon)
- Fluorierung oder Chlorierung in Stellung 6 und/oder 9
- Veresterung in Stellung 21

Erhöhung der mineralokortikoiden Aktivität

- Fluorierung in Stellung 9 alpha
- Methylierung in Stellung 9 alpha
- Methylierung in Stellung 6 alpha (durch Modifikation der antiphlogistischen Wirkung teilweise oder vollständig aufhebbar)

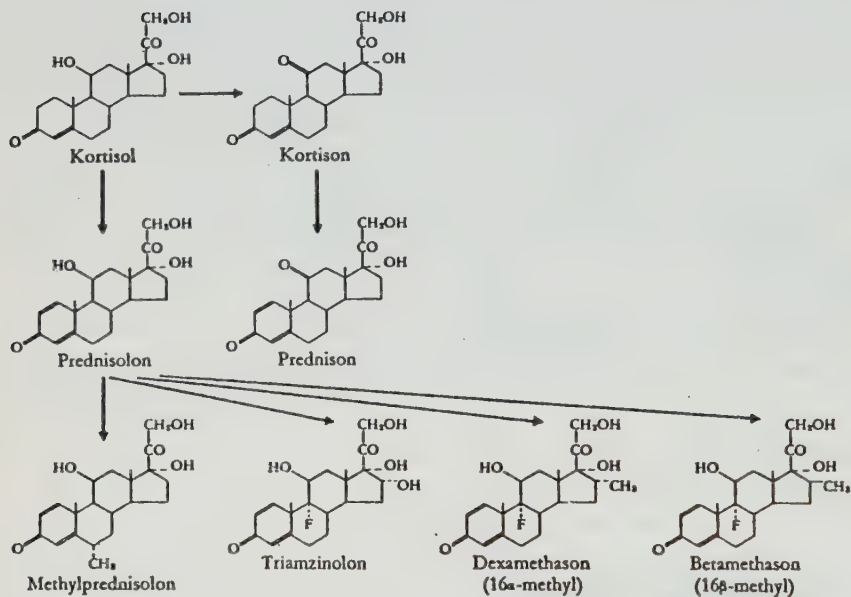
Verminderung der mineralokortikoiden Wirkung

- Dehydrierung in C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub>
- Methylierung in Stellung 16 alpha oder beta
- Methylierung oder Methylengruppe in Stellung 16 alpha oder beta
- Hydroxylierung in Stellung 16 alpha

Abbildung 4

(70, 113).

Ableitung der wichtigsten synthetischen Glukokortikoide  
vom Kortisol



Strukturformeln des Kortisols und des Kortisons sowie der wichtigsten synthetischen Kortikosteroide.

Abbildung 5

(70)

Dosisäquivalenztabelle

| Trivialnamen      | Entzündungs-<br>hemmende<br>Wirkung | Mineralokorti-<br>koide Wirkung | Glukokorti-<br>koide Wirkung | Äquivalenz-<br>dosis |
|-------------------|-------------------------------------|---------------------------------|------------------------------|----------------------|
| Kortison          | 1                                   | 1                               | 1                            | 25 mg                |
| Kortisol          | 1,25                                | 1,25                            | 1,25                         | 20 mg                |
| Prednison         | 3 - 5                               | schwach                         | 3 - 5                        | 5 mg                 |
| Prednisolon       | 3 - 5                               | schwach                         | 3 - 5                        | 5 mg                 |
| Methylprednisolon | 3 - 5                               | keine                           | 4 - 6                        | 4 mg                 |
| Triamzinolon      | 3 - 5                               | keine                           | 4 - 6                        | 4 mg                 |
| Paramethason      | 10                                  | keine                           | 1,25                         | 2 mg                 |
| Dexamethason      | 25 - 35                             | keine                           | 25 - 35                      | 0,75 mg              |
| Betamethason      | 25 - 35                             | keine                           | 25 - 35                      | 0,75 mg              |

Abbildung 6

### 3. Therapeutische Anwendung von Glukokortikoiden

Glukokortikoide werden in der physiologischen Substitutionsbehandlung, häufiger jedoch in der pharmakologischen Therapie angewandt (Abb. 7).

#### 3.1. Substitutionsbehandlung

Die physiologische oder substituierende Behandlung mit Glukokortikoiden findet bei primärer oder sekundärer Nebennierenrindeninsuffizienz Verwendung.

Für die Substitutionstherapie sind Kortison bzw. Kortisol die Medikamente der Wahl, da diese beiden Glukokortikoide auch die mineralokortikoide Komponente der natürlichen Nebennierenrindenhormone besitzen. Die synthetischen Präparate Prednisol oder Prednisolon sind wegen ihres zu geringen mineralokortikoiden Effektes ungeeignet (104).

Die Gesamtdosis für die Substitutionsbehandlung liegt für Kortison zwischen 25 - 37,5 mg/Tag (15) und 20 - 30 mg/Tag für Kortisol (104). Gegebenenfalls ist bei persistierendem orthostatischen Blutdruckabfall noch ein Mineralokortikoid zuzulegen (15). Der zirkadiane Rhythmus der normalen endogenen Kortisolsekretion (Abb. 3) ist bei der Substitution zu beachten. So sollte der größere Teil der Glukokortikoiddosis dem physiologischen Geschehen entsprechend am Morgen beim Aufstehen, der kleinere Teil gegen 16<sup>00</sup> Uhr am Nachmittag eingenommen werden. Bei besonderen Streßbelastungen durch Krankheit, Schwangerschaft und Operationen, aber auch bei einer durch Diarrhoe verschlechterten Resorption der Medikamente muß die tägliche Dosis von Kortison oder Kortisol erhöht werden.

## Therapie mit Glukokortikoiden

### Physiologische Therapie

#### 1. Substitution

### Pharmakologische Therapie

#### 2. entzündungshemmend

#### 3. immunsuppressiv

#### 4. antineoplastisch

Abbildung 7

### 3.2. Immunsuppressive und antiphlogistische Therapie

In der pharmakologischen Therapie werden die immunsuppressiven und antiphlogistischen Eigenschaften von synthetischen Kortikosteroiden ohne mineralokortikoide Wirkungen ausgenutzt.

Ziel einer immunsuppressiven Therapie ist es, die Bildung von Antikörpern gegen körpereigenes Material zu unterdrücken. Für diese Behandlung stehen neben den reinen Zytostatika wie dem Purinantagonisten Azathioprin oder dem Folsäureantagonisten Methotrexat ( $N^{10}$ -Methyl-Aminopterin) bzw. den alkylierenden Substanzen von der Art des Zyklophosphamid die Glukokortikoide zur Verfügung. Glukokortikoide verbinden mit der immunsuppressiven auch eine stark antiphlogistische Wirkung, die vor allem für die Beeinflussung von autoimmunologischen Organläsionen von Bedeutung ist (172). Eine antiphlogistische Wirkung ist aber auch bei den reinen Zytostatika nicht auszuschließen (178), denn Antimetaboliten reduzieren die kurzlebigen Zellpopulationen der Leukozyten, die an der entzündlichen Sekundärreaktion am Ort der immunologischen Gewebsschädigung beteiligt sind (6).

Antiphlogistische und immunsuppressive Glukokortikoidwirkung sind qualitativ nicht voneinander zu trennen. Das Überwiegen des einen oder des anderen Effektes ist wohl eher eine Frage der Dosierung. Die entzündungshemmende Prednisontherapie beginnt bei Mengen von 7,5 mg/Tag, während bei einer immunsuppressiven Behandlung anfangs Dosen zwischen 50 und 150 mg/Tag gegeben werden.

Die Indikation zur Behandlung autoimmunologischer Erkrankungen entsteht in erster Linie aus der Notwendigkeit zur Unterdrückung der DNS-, RNS- und Proteinsynthese in den durch Antigen zur Proliferation angeregten Lymphozyten. Am besten gelingt diese Synthesehemmung in der proliferativen Phase der immunkompetenten Zellen.

In dieser Phase findet in den zu Immunoblasten transformierten B- und T-Lymphozyten die Antikörpersynthese sowie eine gesteigerte DNS- und RNS-Synthese statt als Voraussetzung für die folgenden Teilungsvorgänge, bei denen dann die verschiedenen immunologisch reagierenden Zellen entstehen

- aus der B-Lymphozytenpopulation die Plasmazellen als Bildner der Immunglobuline
- aus den T-Lymphozyten die kleinen Lymphozyten als Träger der zellulären Immunität vom verzögerten Typ (138, 178).

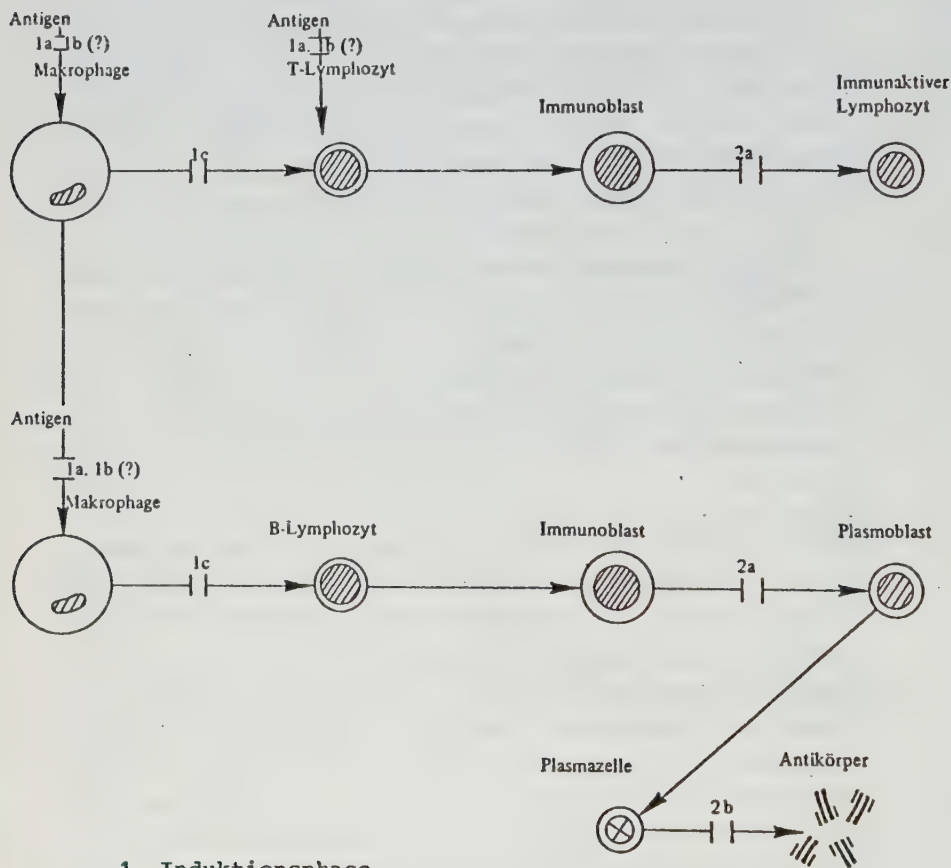
Die Zytostatika als Antimetaboliten oder Alkylantien greifen direkt in dieses Synthesesystem ein und hemmen meistens einen bestimmten Syntheseschritt, die Glukokortikoide wirken an mehreren Punkten des immunologischen Abwehrsystems.

Einmal beeinflussen sie den Syntheseweg, an dessen Ende die Bildung von Antikörpern und immunaktiven Lymphozyten steht (Abb. 8).

Glukokortikoide hemmen die Phagozytosefähigkeit der Makrophagen für antigene Substanzen (178, 183). Das von Makrophagen den Lymphozyten angebotene Material besitzt in der Regel eine bessere immunologische Potenz als solches Antigen, das direkt an die immunkompetenten Zellen herangelangt (169). Da die Glukokortikoide auch mit dem Migration Inhibiting Factor (MIF) interferieren, seine Produktion jedoch nicht reduzieren, sondern direkt antagonistisch wirken (183), könnte auch auf diesem Wege der intensive Kontakt der Lymphozyten und Makrophagen mit dem Antigen behindert werden.

Eine verlangsamte Lyse des phagozytierten Antigenmaterials verzögert die Transformation der antigenen Substanzen. Damit wird die Immunantwort abgeschwächt (183). Die stabilisierende Wirkung von Glukokortikoiden auf die Lysosomenmembranen

Angriffspunkte von Glukokortikoiden bei der Synthese  
immunaktiver Zellen



**1. Induktionsphase**

- Hemmung des Antigentransportes und der Phagozytose
- MIF-Hemmung
- Hemmung der Antigenerkennung und Antigenverwertung

**2. Proliferationsphase**

- Hemmung der Zellproliferation
  - Hemmung der Antikörperproduktion
- } durch Verminderung der DNS- und RNS-Synthese

Abbildung 8

(138, 178)

(39, 138), dann aber auch die Hemmung der enzymatischen Aktivität in den Lysosomen (22) kann durch verzögerten Lyse des antigen wirksamen Materials beitragen.

Direkt in den RNS- und DNS-Stoffwechsel greifen die Glukokortikoide während der Proliferationsphase der Lymphozyten und Plasmazellen ein (178). Die Antikörpersynthese wird damit ebenso beeinflusst. Den Hinweis für das Wirken von Glukokortikoiden in der Proliferationsphase lieferten Untersuchungen an Lymphozytenkulturen eines Patienten mit großfollikulärem Lymphoblastom (Brill-Symmers). 72 Stunden nach Prednisolongaben von 40 mg/Tag konnte noch vor morphologischen Veränderungen im Blutbild ein Abfall der Thymidinkinase, einem Schlüsselenzym der DNS-Synthese, nachgewiesen werden (179).

Zum anderen wirken die Glukokortikoide auch auf das größere Gefüge der immunpathologischen und entzündlichen Reaktionen.

Unter dem Einfluß der Glukokortikosteroide wird die Membranstabilität erhöht (39, 138) und dadurch die Kapillarresistenz gesteigert. Eine Hyperämie und Exsudation in das Gewebe wird verhindert (67, 104, 172). Daneben werden die Lysosomenmembranen stabilisiert, so daß nur geringe Mengen der in diesen Zellorganellen enthaltenen Hydrolasen und Proteasen in das Zytosol und in die extrazelluläre Flüssigkeit abgegeben und dort wirksam werden (43, 142, 183).

Die Hemmung des MIF und damit der gerichteten Makrophagen- und Lymphozytenmigration wirkt sich auch auf die akute entzündliche Reaktion im Gewebe aus.

Über eine Induktion kataboler Enzyme greifen die Glukokortikoide ebenfalls in das Immunsystem ein. Diese Kortikoidwirkung ist sehr unspezifisch. Es kommt dabei jedoch auch zu einer Atrophie und Involution der lymphatischen Gewebe, die histologisch faßbar ist (43, 104). So zeigte die fein-

gewebliche Untersuchung der Gaumenmandeln bei Kindern, die wegen eines nephrotischen Syndroms große Mengen von Glukokortikoiden erhalten hatten, eine hochgradige Atrophie. Das Bindegewebe war relativ vermehrt, die intra-epitheliale Lymphozytenmenge vermindert. Follikel waren nur ganz schwach ausgebildet, ihre Keimzentren fehlten. Außerhalb der Follikel gab es nur vereinzelt Lymphozyten (46).

Die Lymphozyten bei kortikoidbehandelten Patienten werden im strömenden Blut durch Zytolyse der kurzlebigen Zellpopulationen vermindert (43, 104, 142, 172, 183). Der Lymphozytenkern schrumpft dabei zuerst und löst sich auf. Gleichzeitig lysiert auch das Zellplasma.

Der Antikörperspiegel im Serum wird unter Kortisol reduziert. Untersuchungen an Mäusen haben eine erhebliche Senkung der IgG-, IgA- und IgM-Konzentrationen ergeben, die nicht alleine auf eine Syntheseverminderung dieser Gammaglobuline über die vorher hierfür aufgezeigten Wege zurückzuführen ist, sondern vermutlich, da die Halbwertszeit der Gammaglobuline stark verkürzt war, auf die katabole Kortikoidwirkung (90). Für den Menschen besteht wohl die gleiche Reaktionsweise (142).

In vitro vermindern Glukokortikosteroide die Titer der ersten 4 Komponenten der Komplementkaskade und verhindern damit die durch Komplement vermittelte Lyse von Erythrozyten sowie die Histaminfreisetzung aus Mastzellen (118, 183). Neben der Komplementbildung sollen auch einzelne Stufen des Komplementsystems gehemmt werden (183).

Die entzündlichen Begleitreaktionen des Bindegewebes werden durch Fibroblastenhemmung (antiproliferativ) und Einwirkung auf das Mesenchym (Entquellung der Grundsubstanz = anti-ödematös) abgeschwächt (67).

Abbildung 9 faßt diese Teilaspekte der antiphlogistischen und antiimmunologischen Kortikoidwirkungen zusammen.

Mechanismen der antiphlogistischen und antiimmunologischen  
Wirkung von Glukokortikoiden

1. Membranabdichtende Wirkung
  - a. Hemmung der entzündlich gesteigerten Membrandurchlässigkeit
  - b. Stabilisierung der Lysosomenmembranen
2. Hemmung der gerichteten Makrophagen- und Lymphozytenmigration mit Hemmung des Migration Inhibiting Factor (MIF)
3. Kataboler Einfluß auf das Immunabwehrsystem
  - a. Atrophie des lymphatischen Gewebes
  - b. Beschleunigung des Lymphozytenumsatzes
  - c. Beschleunigung des Antikörperabbaus
4. Hemmung der Komplementbildung und Wirkung
5. Hemmung der Begleitreaktionen des Bindegewebes (anti-proliferativ, antiödematös)

Abbildung 9

#### 4. Anwendung von Glukokortikoiden in der Therapie von immunpathologischen Systemerkrankungen

Die Indikationen für den Einsatz von Kortikosteroiden bei nichtendokrinen Erkrankungen sind außerordentlich vielfältig. Hierbei verdienen die immunpathologischen Systemerkrankungen und vor allem die Kollagenosen eine besondere Aufmerksamkeit, denn bei ihnen kommen sowohl die antiphlogistischen als auch die immunsuppressiven Wirkungen der Glukokortikoide zur Geltung (172).

Der Begriff der Kollagenose, 1942 von Klemperer geprägt (85, 86), um auf das morphologische Merkmal einer fibrinoiden Degeneration des Bindegewebes hinzuweisen (56, 95), hat später zu manchen Mißverständnissen Anlaß gegeben. So wurde aus dem Kollagenosebegriff auf eine gemeinsame kausale Genese geschlossen, während Klemperer ursprünglich darunter nur eine gemeinsame formale Genese verstand (56, 84). Zwei gemeinsame Merkmale liegen bei den Kollagenosen vor:

- Nekrosen und degenerative Veränderungen
- entzündliche und reparative Prozesse (95).

Die Zuordnung der Kollagenosen zu den Autoimmunerkrankungen bedeutet, daß für die Gewebsläsionen ein immunpathologischer Prozeß angenommen wird. Die eigentliche Ursache für diese Autoimmunerkrankung ist ungeklärt. Autoantikörper entstehen vermutlich als Ausdruck einer Störung im Immunsystem und nicht deshalb, weil die immunkompetenten Zellen durch unnormale Antigene stimuliert werden (7). Auslösendes Moment sind möglicherweise äußere Faktoren (Infektionen, Schwangerschaft, Medikamente), doch kann die Krankheit sicher auch spontan auftreten. Da die Faktoren, die zum Ausbruch einer immunpathologischen Systemerkrankung führen, noch unbekannt sind, kann sie bisher auch nicht kausal, sondern lediglich symptomatisch behandelt werden (6).

Die Abbildung 10 gibt eine schematische Übersicht über die Prozesse, die ablaufen, wenn es nach Bildung von Antikörpern gegen körpereigenes Material zu einer Immunkomplexerkrankung kommt (154). Glukokortikoide wirken dabei auf die Antikörperproduktion, das Komplementsystem und allgemein auf die entzündlichen Reaktionen des Gewebes ein.

Die Grundlagen und Möglichkeiten einer Glukokortikosteroidtherapie sollen für folgende Bindegewebserkrankungen erörtert werden:

- Lupus erythematoses
- Dermatomyositis/Polymyositis
- Progressive Sklerodermie
- Wegenersche Granulomatose
- Polymyalgia rheumatica/Arteriitis temporalis.

#### 4.1. Lupus erythematoses

##### 4.1.1. Klinik und Pathogenese

Der viszerale Lupus erythematoses ist eine typische Autoimmunerkrankung, die vorwiegend junge Frauen befällt. Charakteristisch für den Lupus erythematoses ist der Wechsel von Exazerbationen und Remissionen.

Ein wesentliches, jedoch nicht unabdingbares Merkmal des Lupus erythematoses ist sein unscharf begrenztes Erythem mit dunklem Randsaum und Hautläsionen an den Extremitäten. Das klinische Erkrankungsbild entsteht auf der Grundlage einer Vaskulitis mit ausgedehnter Organbeteiligung (158). Nieren, Gelenke, Haut, seröse Häute, Lymphknoten, Herz, Magen-Darm-Trakt, Leber, Gehirn, periphere Nerven und Augen sind in absteigender Reihenfolge betroffen (26, 27, 38). Dabei werden Pleuritis, Perikarditis (153), Peritonitis (111), aber auch gastrointestinale Beschwerden wie Malab-

Schematischer Ablauf der Immunkomplexerkrankung

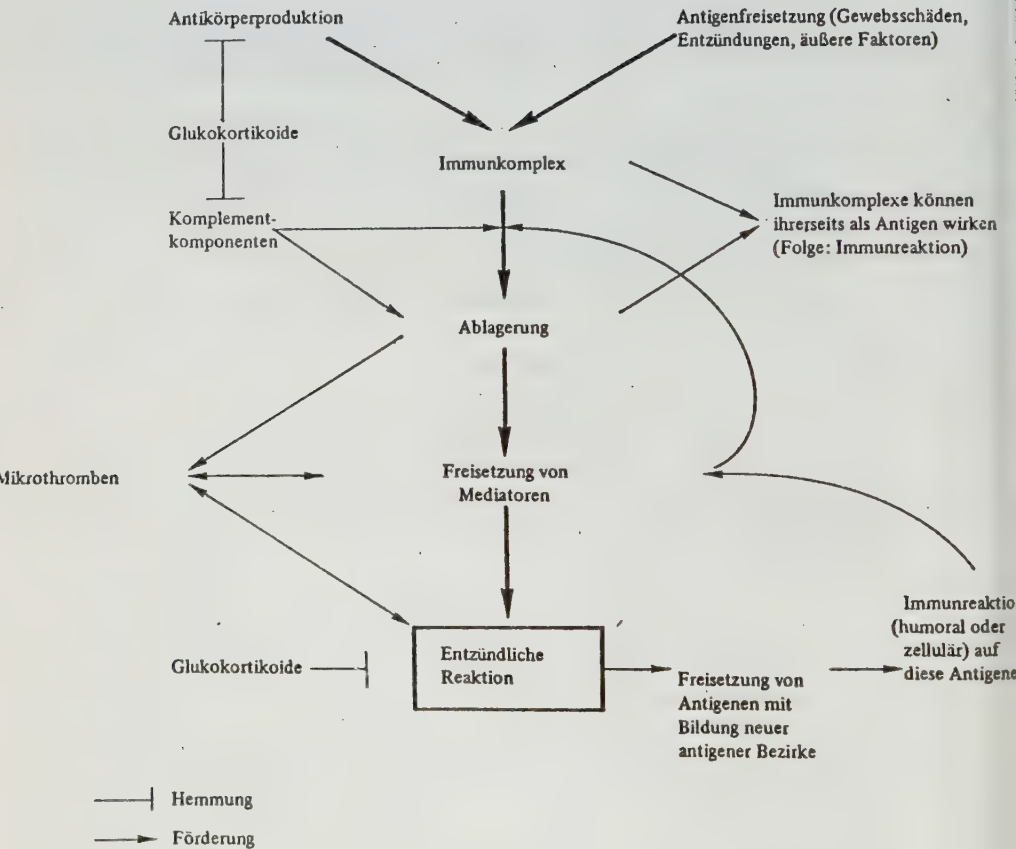


Abbildung 10

sorption (8), Kolonulzera (168) und Kolonperforationen (182) als besondere Komplikationen beschrieben. Neurologische Manifestationen (Pseudotumor-Cerebri-Syndrom (18)) und kardiale Zwischenfälle (71, 181) kommen vor.

Die pathologisch histologische Untersuchung der Gewebsläsionen zeigt den Befall der kleinen Arterien und Kapillaren; hingegen sind die Venen, wenn dies überhaupt der Fall ist, weniger befallen (38). In den Gefäßwänden finden sich Fibrinablagerungen, die bis zu fibrinoiden Nekrosen führen können. Den arteriitischen Herden werden selten Thromben aufgelagert, häufiger führt die Reaktion des Gefäßbindegewebes zur Einengung der Gefäße und damit zu anämischen Infarkten.

Immunhistologisch lassen sich vorwiegend IgG, jedoch auch IgA, IgM und einzelne Komplementkomponenten in der Gefäßwand nachweisen (38, 158). Bei Befall der Nieren finden sich diese Bestandteile des Immunsystems in typisch granulärer Form an den Glomerulusepithelien als Beispiel einer Nephritis vom Komplexotyp mit segmentalen Verdickungen der Basalmembran und fokalen Nekrosen der Glomeruluskapillaren (158).

Typisch für den Lupus erythematodes sind die Lupus-Erythematozyten (LE-Zellen). Sie entstehen nach der Reaktion zwischen DNS-Protein und einem Autoantikörper, wobei diese alterierten Zellkerne durch Zellen der weißen Blutbestandteile phagozytiert werden.

Extraktionsversuche aus der Niere und anderen Geweben haben gezeigt, daß Immunglobuline in vitro DNS binden können, und umgekehrt konnte DNS aus verschiedenen Geweben zurückgewonnen werden (29, 38). Antikörper gegen Zellbestandteile und DNS kommen auch bei anderen Autoimmunerkrankungen vor, doch unterscheidet sich der Lupus erythematodes von diesen dadurch, daß hier Antikörper gegen native Doppelstrang-DNS ausgebildet werden (38).

An der Niere beginnt das entzündliche Geschehen im Rahmen eines autoaggressiven Prozesses mit Anlagerung von DNS an die Basalmembran. Dabei kommt es zur Antigen-Antikörper-Reaktion mit anschließender Bindung von Komplement, dessen Serumspiegel vermutlich deswegen abfällt. Die genaue Ursache des niedrigen Komplementtiters bei Lupus-Erythematodes-Patienten bleibt jedoch unklar (163). Während der Komplementreaktion werden aus den Granulozyten lysosomale Enzyme und aus den Thrombozyten vasoaktive Amine freigesetzt, die dann erst die eigentliche entzündliche Reaktion auslösen.

#### 4.1.2. Grundlage der Glukokortikoidtherapie

Die Indikation zur Glukokortikoidbehandlung des Lupus erythematodes ergibt sich aus folgenden Punkten in seiner Pathogenese:

- Antikörper gegen Zellsubstanz, vor allem gegen native körpereigene Doppelstrang-DNS
- entzündliche Reaktionen in den Gefäßwänden mit Schwerpunkt an den Nieren
- Gefäßbindegewebsproliferationen mit Lumeneinengungen und anämischen Infarkten als Folge.

Die Vorstellungen, die über eine Hemmung der Antikörperproduktion und der entzündlichen Reaktionen bestehen, wurden bereits dargelegt (3.2.). Die immunsuppressive und antiphlogistische Wirkung der Glukokortikoide läßt sich an Hand von Beobachtungen an Patienten mit Lupus erythematodes nachweisen. Unter einer initialen Prednisontherapie von über 40 - 50 mg/Tag, die eine immunsuppressive Wirkung erwarten läßt, sinken die antinukleären Antikörper bei den verschiedensten klinischen Bildern des Lupus erythematodes signifikant ab (83, 111, 181).

Donadio (31) berichtet über 9 Patienten, die vielfach über 18 Monate mit Dosen von zu Beginn 60 mg/Tag Prednison bis

20 mg/Tag Prednison am Ende der Therapie behandelt wurden. Die antinukleären Faktoren fielen dabei in 7 Fällen bis auf den 10. Teil ihres vorigen Wertes, in einem Falle blieben sie unverändert. Die Komplement-titer stiegen kräftig an.

Hahn (59) beschreibt 13 Patienten, deren antinukleäre Antikörper unter 40 - 60 mg/Tag Prednison innerhalb von 24 Monaten auf ein Drittel absanken.

Zu gleichen Ergebnissen kam auch Mackay (97), bei dessen Patienten der geometrische durchschnittliche Titer der antinukleären Antikörper von 470 auf 40 abfiel. Andere Autoren bestätigen ebenfalls den Rückgang der Antikörpertiter während der Glukokortikosteroidtherapie des Lupus erythematoses (81, 83, 111, 181).

Rovenský (137) beschreibt die enge Korrelation zwischen der Prednisontherapie und der klinischen Besserung des Lupus erythematoses auf der einen Seite und dem Abfall der MIF-Produktion auf der anderen. Dabei liegen die Prednison-dosen mit 10 - 15 mg/Tag im für die antiphlogistische Therapie typischen Bereich.

Nach einer antiphlogistischen und immunsuppressiven Langzeittherapie mit Glukokortikoiden kommt es zu einer Veränderung der pathohistologischen Nierenbefunde. Lokale Nekrosen, Karyorrhesis, fibrinoide Verquellungen, LE-Zellen und Schlingenmembranläsionen verschwinden. Die Verdickungen der Basalmembran bilden sich jedoch nicht zurück. Teilweise nehmen die granulären Ablagerungen in den Glomeruli ab (33). Nicht bei allen Patienten mit Lupus erythematoses läßt sich jedoch mit der Glukokortikosteroidtherapie eine so günstige Beeinflussung der Nierenveränderungen erreichen.

#### 4.1.3. Alleinige Glukokortikoidtherapie und kombinierte Behandlung: Therapieerfolge

Die Behandlung des Lupus erythematoses mit Glukokortikoiden hat die Überlebenszeit der Erkrankten erheblich verlängert. Vor der Einführung der Therapie betrug die 5-Jahres-Überlebensrate 20 %, während sie unter der Kortikoidtherapie auf 45 - 55 % angestiegen ist (95).

10-Jahres-Überlebensraten von 51,3 % wurden bereits berichtet (56). Dubois (33) konnte mit der Glukokortikoidtherapie bei 107 Patienten aus einer Gruppe von 119 wenigstens vorübergehend eine Besserung erreichen. Die Glukokortikoidtherapie hat den Lupus erythematoses damit von einer schweren akuten in eine chronische Erkrankung überführt, die ständiger Kontrolle und Behandlung bedarf. Der floride fieberhafte Lupus erythematoses kommt zwar auch noch vor, doch meist nur vorübergehend bis die Diagnose mit serologischen und anderen Hilfsmitteln gestellt und eine Therapie aufgenommen wird (158). Dennoch aber bleibt trotz dieser Therapieerfolge der Lupus erythematoses eine schwere Erkrankung mit, wie die Zahlen oben zeigen, einer schlechten Überlebensprognose.

Zwei Manifestationsgruppen sind bei der Betrachtung der Therapieergebnisse zu unterscheiden:

- extrarenale Manifestationen
- renale Manifestationen.

Renale Lupusmanifestationen führen über eine Glomerulonephritis und eine Niereninsuffizienz zum Tode. Häufig kann diese Entwicklung durch Kortikosteroidtherapie nicht aufgehalten werden. Die extrarenalen Manifestationen des Lupus erythematoses scheinen auf alleinige Glukokortikoidtherapie besser anzusprechen, so daß Remissionen oder Teilremissionen erreichbar sind.

Bennahum (11), Carlow (18), Hackett (57), Keeffe (81), Silberberg (147) und Urbanek (170) berichten über Patienten mit einer ZNS-Beteiligung bei Lupus erythematodes. Dabei wurden Hirndrucksymptome, Pseudotumor cerebri, Meningitis und Optikusneuritis beobachtet. Alle diese Symptome reagierten auf Prednison bzw. dessen Äquivalente in täglichen Dosen von 7,5 - 300 mg. Remissionen kamen so zustande, mindestens jedoch Teilremissionen.

Auffällig ist hierbei schon, daß von 4 Patienten, die Silberberg (147) beschrieben hat, 2 trotz Rückbildung der neurologischen Symptomatik unter 80 - 160 mg/Tag Prednison an einer Lupusnephritis im Nierenversagen verstarben. Sergent (143) beschreibt 28 Patienten mit ZNS-Symptomen, bei denen sich ebenfalls trotz einer Prednisonbehandlung eine Lupusnephritis entwickelte.

Auch andere extrarenale Beschwerden (Peritonitis (111), Malabsorptionssyndrom (8), Anämie durch Störungen im erythropoetischen System (20)), die insgesamt allerdings nicht sehr häufig vorkommen, sind offenbar mit Prednison (10 - 100 mg/Tag) gut zu beherrschen.

Für die extrarenalen Lupusmanifestationen ist, wie die kurze Literaturübersicht zeigt, die Glukokortikosteroidtherapie im großen und ganzen anerkannt, hingegen wird für die Behandlung der Lupusnephritis ihr Wert recht kontrovers beurteilt.

Ackerman (2) erzielte mit einer alternierenden Prednisontherapie von 100 - 120 mg/48 Std. bei 6 Patienten mit Lupusnephritis einen Erfolg, denn die Nierenfunktion bei allen Patienten besserte sich. Teilweise stieg die endogene Kreatinin-Clearance um 30 % an. Die Nierenfunktion blieb unter der Therapie stabil.

Im Bemühen, die Therapieergebnisse zu verbessern, wird vielfach die kombinierte Glukokortikoidtherapie mit Zytostatika

(Azathioprin, Chlorambuzil) eingesetzt. Die Erfolge der kombinierten Therapie werden häufig nur mit den früher in der Literatur genannten Werten der alleinigen Glukokortikoidtherapie verglichen, da bisher nur wenige Autoren kontrollierte Studien durchgeführt haben. Deshalb müssen Berichte über hervorragende Krankheitsverläufe unter kombinierter Therapie kritisch betrachtet werden, denn Unterschiede im Krankheitsstadium und auch allgemein im Patienten-gut werden vielfach dabei nicht ausreichend berücksichtigt. Die Überlebenszeiten unter den verschiedenen Therapieformen sind häufig auch deshalb nicht vergleichbar, weil nicht immer der gleiche Ausgangspunkt zugrunde gelegt worden ist. Es ist nicht verwunderlich, daß dann eine längere Überlebenszeit angegeben werden kann, wenn sie statt vom Behandlungsbeginn vom Beginn der Erkrankung an gerechnet wird, wie dies auch Epstein tut (173). Epstein (35) berichtet über 31 Patienten mit diffuser proliferativer Glomerulonephritis, von denen bei einer Kombinationstherapie (Prednison und Chlorambuzil) 80 % der Erkrankten die nächsten 5 Jahre überlebten im Vergleich zu 21 - 25 % der Patienten unter alleiniger Glukokortikoidtherapie. Deicher (26, 27) und Fischer (40) befürworten angesichts dieser günstigen Ergebnisse die Anwendung der kombinierten Behandlungsweise. Auch Schubert (141) hält die kombinierte Therapie des Lupus erythematoses mit Zytostatika und Kortikosteroiden der reinen Prednisonbehandlung für ebenso überlegen wie der alleinigen Therapie mit Antimetaboliten. Wenn länger als 1 Jahr behandelt wird, läßt sich nach der Meinung dieser Autoren eine komplette oder doch wenigstens eine Teilremission erreichen, die auch unter weiterer Therapie erhalten bleibt.

Die wenigen prospektiven, randomisierten Studien zur kombinierten Therapie zeigen hier ein anderes Ergebnis.

Eine Untersuchung an 16 Patienten, die 1972 von Donadio (31) vorgenommen wurde, gibt einen Überblick über 6 Monate der Therapie. Ein zweiter Bericht aus dem Jahre 1974 (32) liegt als Fortsetzung vor. Er bestätigt das Ergebnis des ersten. Danach besserten sich in beiden Patientengruppen, der Gruppe mit alleiniger Prednisontherapie und der Gruppe mit kombinierter Prednison-Azathioprin-Behandlung, die Krankheitssymptome. Die histologischen Nierenveränderungen und auch die Nierenfunktion unterschieden sich zwischen beiden Gruppen nicht. Komplikationen, abgesehen von medikamentösen Nebenwirkungen, traten nicht auf. Todesfälle gab es nicht. Die kombinierte Behandlung mit Azathioprin bot dabei also insgesamt keinen Vorteil.

Zu dem gleichen Ergebnis kommt auch Hahn (59) in einer Studie über 24 Patienten. Azathioprin verminderte in Verbindung mit Prednison die Mortalitätsrate nicht und führte auch zu keiner weiteren Verbesserung der Ergebnisse. Ein steroidsparender Effekt, der im Hinblick auf die Nebenwirkungen der Glukokortikosteroide von Bedeutung wäre, konnte nicht nachgewiesen werden. Szejnbok (161) konnte einen solchen Effekt in einer Untersuchung an 16 Patienten feststellen.

Die Untersuchungen von Donadio (31, 32) und Hahn (59) umfassen nur eine geringe Anzahl von Patienten, so daß sich möglicherweise bei größeren Patientenzahlen dennoch ein positiver Effekt der kombinierten Therapie gegenüber der alleinigen Kortikoidtherapie ergeben könnte. Ein umfangreicherer Versuch mit 100 hybriden Neuseelandmäusen (NSB/NZW-Mice) kommt tatsächlich zu einem anderen Ergebnis. Bei diesen Mäusen, die ein Modell für die Lupusnephritis liefern, scheint die kombinierte Therapie der reinen Glukokortikoidtherapie überlegen zu sein (58).

Behandlungsversuche der Lupusnephritis mit Zytostatika allein haben bisher zu keinem großen Erfolg geführt. Nach Maher (99) kommt es auch bei Azathioprinmengen, die bis an

den Rand der Toxizität reichen, nur bei wenigen Patienten zu einer Besserung, wobei steroidresistente Patienten noch seltener auf Azathioprin reagieren. Auch Steinberg (155) und Fries (45) fanden keinen überzeugenden Erfolg für Azathioprin, das nach ihren Erfahrungen nicht besser als Placebo wirken soll, und für Zyklophosphamid.

Insgesamt bleibt festzustellen, daß Prednison mit seinen Derivaten für den Lupus erythemathodes das Medikament der Wahl bleibt. Ob Azathioprin und andere Zytostatika die Glukokortikoidwirkung unterstützen oder steigern können und damit zu einer verbesserten Prognose für Lupus-Erythemathodes-Patienten führen, ist noch nicht abschließend geklärt. Die kombinierte Therapie scheint im Augenblick keine weiteren Vorteile zu bringen, doch bei einem ungünstigen Verlauf der Lupusnephritis kommt wohl auch ihre Anwendung in Frage, wenn die Glukokortikoidtherapie allein keine Wirkung zeigt.

#### 4.2. Dermatomyositis/Polymyositis

##### 4.2.1. Klinik und Pathogenese

Die Dermatomyositis ist eine chronisch entzündliche Erkrankung, die Haut und Muskulatur befällt. Frauen sind von ihr häufiger betroffen als Männer (61, 127). In der Kindheit tritt die Erkrankung relativ selten auf. Klinisch ist die Dermatomyositis gekennzeichnet durch eine Muskelschwäche und ein Exanthem mit düsterroten Flecken, die leicht über dem Hautniveau liegen und sich über Ellenbogen und Rücken, aber auch über die metakarpophalangealen Gelenke, Knie und Knöchel ausbreiten (127). Häufig bildet sich auch ein schmetterlingsförmiges Exanthem im Gesicht periorbital aus. Gelegentlich findet man auf den Oberlidern eine eigentümlich schmutzig violette Suffusion. Sie ist pathognomonisch für die Dermatomyositis. Die dermatomyositischen Herde können verkalken. Fehlen die Hauterscheinungen - sie kommen in etwa 40 % aller Fälle von entzündlicher Myopathie

vor (127) -, so spricht man von der Polymyositis. Kinder zeigen meist Haut- und Muskelsymptome (136, 139).

Die Muskelsymptome betreffen in 95 % der Fälle den Schultergürtel, in 76 % die unteren Extremitäten. Auch die pharyngeale und laryngeale Muskulatur kann befallen sein, so daß als erste Zeichen der beginnenden Erkrankung eine Dysphagie und Dysphonie mit näselnder Sprache auffallen (127).

Die Laborbefunde zeigen bei der Dermatomyositis keine veränderten Werte, die für diese Erkrankung allein spezifisch wären. Antikörper oder ein positives LE-Zellphänomen werden relativ selten festgestellt. Die größte Hilfe bei der Diagnostik und Verlaufskontrolle der Dermatomyositis bieten die Enzymbestimmungen der GOT, GPT, LHD, CK und Aldolase, da diese Enzyme weitgehend mit der Krankheitsaktivität Schritt halten.

Die Dermatomyositis tritt auffallend häufig in Verbindung mit Malignomen auf. Bei Patienten über 40 Jahre ist in 10 - 50 % damit zu rechnen, während bei Kindern die Verbindung von Dermatomyositis und Tumoren selten ist (123, 139).

Pathohistologisch liegt bei der Dermatomyositis eine fokale Muskelzelldegeneration mit interstitiellen entzündlichen Zellinfiltraten wie Lymphozyten und Plasmazellen vor. Bisweilen wird auch bei Obduktionen eine Vaskulitis in Muskulatur, Haut, Gastrointestinaltrakt, Fettgewebe und kleineren Nerven gefunden (123). Diese pathologischen Befunde in Verbindung mit einer Hypergammaglobulinämie (123, 139) und Ablagerungen von IgG, IgM sowie der Komplementkomponente C3 in den Gefäßwänden und der Skelettmuskulatur (127) deuten neben der Beobachtung, daß die Lymphozyten von Dermatomyositispatienten gegen normales menschliches Muskelgewebe sensibilisiert sind (123, 127, 174), darauf hin, daß es sich bei der Dermatomyositis um eine Autoimmunerkrankung handelt. Eine der Dermatomyositis ähnliche Erkrankung läßt sich bei

Versuchstieren durch Injektion von homogenisiertem Muskelgewebe auslösen. Vor der Entwicklung von Krankheitsanzeichen schützt die Behandlung der Versuchstiere mit Immunsuppressiva oder Antilymphozytenserum (174).

#### 4.2.2. Grundlage der Glukokortikoidtherapie

Immunologische Veränderungen und vor allem das entzündliche Geschehen, das sich daraus entwickelt, geben die Indikation für die Glukokortikoidtherapie der Dermatomyositis.

Konkrete Hinweise für die antiimmunologische Wirkungsweise von Glukokortikoiden sind in der Literatur für diese Erkrankung noch nicht zu finden. Eine solche Wirkung liegt jedoch auch für die Steroide nahe, haben doch ausgesprochene Zytostatika wie Methotrexat bei der Therapie der Dermatomyositis eine positive Wirkung.

Korting (87) sieht den Hauptangriffspunkt der Kortikosteroide in der Beseitigung der akut entzündlichen Zustände. Der für den Verlauf der Erkrankung wichtige Enzymspiegelabfall soll danach zur Hauptsache von der membranabdichtenden Wirkung der Kortikoide herrühren, die ein Austreten der Enzyme aus den durch Entzündung labilisierten Muskelzellen erschwert.

Für die Verwendung von Prednison bei der Behandlung der Dermatomyositis gibt es kein starres Therapieschema (56, 63, 127), doch liegt die tägliche Prednisonmenge zu Beginn meist bei 60 - 80 mg, einer Menge also, bei der eine antiimmunologische Wirkung erwartet werden kann. In den meisten Fällen bessert sich nach 6 Wochen das Allgemeinbefinden und die Muskelkraft des Patienten. Parameter für die klinische Besserung sind daneben die Serumenzymspiegel. Besondere Bedeutung kommt dabei der CK zu, die meist innerhalb von 3 - 12 Wochen von Werten bis zu 2650 U/l auf ein normales Niveau absinkt (44, 119). Die Remission verläuft zu diesem Abfall parallel, doch bleiben teilweise degenerative Muskelveränderungen bestehen. Die Prednisondosis kann bei einem

Abklingen der Symptome auf eine Erhaltungsmenge von 10 - 15 mg/Tag reduziert werden. Dabei ist jedoch ein erneuter Enzymanstieg möglich, der eine nochmalige Erhöhung der Prednisonmenge verlangt (16).

Nicht alle Patienten sprechen gut auf eine Prednisontherapie an. Zum einen soll dies lediglich an einer zu geringen über eine zu kurze Zeit durchgeführten Therapie liegen (66), zum anderen kann aber auch eine echte Steroidrefraktärität bestehen. Eine solche Steroidrefraktärität ist dann anzunehmen, wenn innerhalb von 2 - 3 Monaten eine Therapie mit 40 - 80 mg/Tag Prednison (107) oder unter höherer Dosierung von bis zu 120 mg/Tag (174) oder 200 mg/Tag (100) über 4 Wochen keinen Erfolg bringt. Letztlich jedoch entscheidet das individuelle Krankheitsbild eines Patienten darüber, ob eine Therapie als suffizient anzusehen ist. Sollte dies nicht der Fall sein, so wird im allgemeinen mit Methotrexat eine weitere Behandlung vorgenommen (4, 100, 127, 150). Andere Immunsuppressiva wie Zyklophosphamid und Azathioprin bzw. 6-Merkaptopurin scheinen weniger angewandt zu werden (127). Methotrexat wird wöchentlich einmal intravenös verabreicht. Die Toxizität wird damit im Vergleich zur oralen Applikation entscheidend vermindert, da intravenös zugeführtes Methotrexat innerhalb von 24 Stunden über Nieren und Leber ausgeschieden wird, so daß sich der Patient in einer Woche von den toxischen Nebenwirkungen erholen kann (4, 63, 100, 127, 140, 150). Die wöchentliche Dosis ist variabel (Abhängigkeit von der Ausscheidung über Nieren und Leber), doch liegt sie meist zwischen 50 - 100 mg (100). Der Therapieerfolg ist bei steroidrefraktären Patienten mit Methotrexat noch recht gut. Malaviya (100) berichtet über 4 Patienten, deren Zustand sich unter Methotrexat nach einer erfolglosen Prednisontherapie bis zur völligen Beschwerdefreiheit besserte, die z. T. auch ohne weitere Therapie anhielt. Metzger (107), der auch auf einen steroidsparenden Effekt des Methotrexat hinweist, kommt zu gleichen Ergebnissen.

Glukokortikoide können damit bei der Dermatomyositis als das Mittel der ersten Wahl angesehen werden. Erweisen sie sich als wirkungslos, so scheint Methotrexat das gegebene Medikament für eine weitere Therapie zu sein.

#### 4.3. Progressive Sklerodermie

##### 4.3.1. Klinik und Pathogenese

Die progressive (diffuse) Sklerodermie ist eine Systemerkrankung des Gefäß- und Bindegewebes. Von ihr sind Frauen 2- bis 3mal häufiger als Männer betroffen. Die ersten Krankheitssymptome zeigen sich meist zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr. Die Krankheit kann in einer leichten Form, die mit einem längeren Leben vereinbar ist, verlaufen, aber auch über eine Beteiligung der inneren Organe rasch zum Tode führen (159).

Zu Beginn der Erkrankung ist häufig die Haut der Finger ödematös geschwollen. Sie erhalten dadurch ein wurstförmiges Aussehen. Im folgenden verdickt sich die Haut, wird straff und verhärtet. Ist die Gesichtshaut beteiligt, so wird der Gesichtsausdruck eigentümlich starr. Subkutane Verkalkungen können sich in der veränderten Haut ausbilden. In 90 % der Fälle ist an den Fingern ein Raynaud-Phänomen nachzuweisen, das die Gefäßbeteiligung andeutet (7, 159). Veränderungen am Magen-Darm-Trakt sind besonders ausgeprägt. Der Ösophagus dilatiert, wobei sich seine Muskulatur zurückbildet. Schluckstörungen mit Ösophagitis oder Ösophagealem Reflux sind die Folgen. Die Beweglichkeit des Dünndarms ist vielfach herabgesetzt, so daß sich Mikroorganismen stark vermehren können und es sekundär zu Diarrhoe mit Malabsorption kommt. Bei 50 % der Erkrankten tritt eine interstitielle Lungenfibrose mit einer Dyspnoe auf. Das Herz wird dadurch entweder sekundär geschädigt oder aber es ist von der Sklerodermie an sich betroffen und fibrosiert primär. Bei einer großen Zahl von Sklerodermiepatienten führt die Nierenbeteiligung, die sich in einer malignen Hypertonie manifestiert, zum Tode (159).

Histologische Untersuchungen ergeben in frühen Stadien der Sklerodermie ein mukoides Ödem, das durch Anhäufung von nur gering polymerisierten Mukopolysacchariden der Zwischenzellschubstanz entsteht. Rundzellinfiltrationen um die Blutgefäße sind nachweisbar. Im fortgeschrittenen Stadium ist das Bindegewebe verdickt, wobei die kollagenen Fasern zunehmen. Die Blutgefäße sind ebenfalls verdickt, ihre Lumen reduziert. In den Organarterien kommt es zu fibrinoiden Nekrosen (69).

Unter den Laborbefunden ist eine Hypergammaglobulinämie, eine gelegentlich falsch positive Syphilis-Reaktion und ein LE-Zellphänomen hervorzuheben. Antikörper gegen körpereigene Bestandteile kommen vor (7).

Die verschiedenen immunologischen Veränderungen wie LE-Zellphänomen und Autoantikörper, aber auch die klinischen Erscheinungen wie subkutane Verkalkungen weisen auf eine nahe Verwandtschaft zum Lupus erythematodes und zur Dermatomyositis hin. Die Krankheitsbilder können in Einzelfällen soweit ineinander übergreifen, daß eine eindeutige Trennung und Zuordnung nicht mehr möglich ist. Sharp (144) hat hierfür den Begriff "mixed connective tissue disease" (MCTD) im Sinne eines Überlappungssyndroms (156) eingeführt.

Die Verwandtschaft zu den anderen Autoimmunerkrankungen deutet auch für die Sklerodermie auf einen immunpathologischen Ursprung hin (69).

#### 4.3.2. Grundlage der Glukokortikoidtherapie

Die katabolen Wirkungen der Glukokortikoide werden in der Behandlung der progressiven Sklerodermie ausgenutzt. Kortring (87) kommt zu dem Ergebnis, daß die pathologisch überschießende Bereitstellung von Zwischenzellschubstanz, besonders von Hyaluronsäure (69), in den ersten Krankheitsstadien zweckmäßigerweise mit kleinen Kortikoiddosen reduziert werden sollte. In späteren Stadien läßt sich zwar

noch eine Atrophie von hypertrophierten Kollagenbündeln und Fasern erreichen, die auch histologisch zu belegen ist, doch bringt sie keine entsprechende funktionelle Besserung der Organfunktionen, z. B. der Lungenfunktion (7). Der katabole Effekt der Glukokortikoide auf die Kollagenfasern der Haut ist bei Sklerodermiepatienten gegenüber Gesunden weniger ausgeprägt, da das fibrosierte Gewebe schlecht auf Kortikoide reagiert (69).

Die Wirkung der Glukokortikoide auf den Kollagenstoffwechsel ist im ganzen gesehen recht unbefriedigend. Wirkungsvoll sind die Steroide hingegen bei der antiphlogistischen Behandlung von Arthralgien, wie sie im Verlaufe einer Sklerodermie auftreten können. Hier vermindern die Kortikoide die Gelenksteifheit und ermöglichen eine bessere Gelenkbeweglichkeit (69).

Eine besondere Indikation stellt die Myositis in Verbindung mit der Sklerodermie dar (159, 176), bei der sich auf Grund der antiphlogistischen Kortikoideffekte therapeutische Erfolge erzielen lassen. Für die Behandlung der MCTD sind ebenfalls Kortikoide angezeigt. Bei diesem der Sklerodermie verwandten Überlappungssyndrom liegen Antikörper gegen Kernsubstanz vor, deren Titer unter immunsuppressiver Behandlung mit Glukokortikoiden absinken (144, 156).

Glukokortikoide stellen nicht das einzige Mittel dar, das zur Behandlung der Sklerodermie angewandt wird. In die Therapie eingeführt sind mit unterschiedlichen Erfolgen z. B. die Antimalariamittel, das EDTA, das Penicillamin und die Östrogene. Glukokortikoide können unter den oben genannten Indikationen in diesem Rahmen eingesetzt werden.

#### 4.4. Wegenersche Granulomatose

##### 4.4.1. Klinik und Pathogenese

Die Wegenersche Granulomatose ist eine seltene Erkrankung mit Schwerpunkt zwischen dem 30. und 60. Lebensjahr (89).

Sie nimmt ihren Ausgangspunkt vom oberen Respirations-trakt und führt im Verlaufe eines Jahres, meist schon nach 5 Monaten zum Tode (112, 171, 180).

Pathologisch ist die Wegenersche Granulomatose durch eine Entzündung kleiner Arterien und Venen gekennzeichnet. Bis vor wenigen Jahren wurde die Ursache der Vaskulitis in einer allergisch hyperergischen Reaktion gesehen (34), wobei man annahm, die Erkrankung werde durch Infekte der oberen Luftwege über eine Sensibilisierung ausgelöst. Seit jedoch Autoimmunreaktionen für andere Erkrankungen, bei denen auch die Gefäße im Mittelpunkt des Krankheits-geschehens stehen, z. B. beim Lupus erythematodes, als gesichert gelten, wird auch für die Wegenersche Granuloma-tose eine immunpathologische Genese postuliert. Versuche an Kaninchen, bei denen sich eine Krankheit mit ähnlichen pathologischen Merkmalen durch wiederholte Immunisierung erzeugen ließ, stützen diese Annahme (34, 106). Weiterhin wurden bei Patienten mit Wegenerscher Granulomatose er-höhte IgA-Spiegel gefunden sowie eine Beeinträchtigung der zellulären Immunität und der Lymphozytentransformation. Der MIF war intakt. Eine partielle Störung der zellulären Immunität wird daher angenommen (180). Gefäßautoantikörper bzw. zirkulierende Antigen-Antikörper-Komplexe konnten noch nicht nachgewiesen werden (112).

Klinisch verläuft die Erkrankung in 4 Stadien. Auf einen Abschnitt mit entzündlichen, z. T. nekrotisierenden Pro-zessen im oberen Respirationstrakt mit Beteiligung der Nasen-nebenhöhlen und des Mittelohrs folgt im 2. Stadium eine Erkrankung der Lunge. Es entstehen Nekrosen, die auch kavernös zerfallen können und die damit röntgenologisch das Bild einer Lungentuberkulose oder eines Lungenabszesses vortäuschen können. Im 3., dem Generalisationsstadium er-streckt sich die Vaskulitis praktisch auf alle inneren Organe, besonders aber die Nieren. Die Nieren bieten Be-

funde einer proliferativen Herdnephritis. Die Glomerulus-schlingen vernarben oder verklumpen dabei entweder partiell oder total. Frische Nekrosen mit Schlingenthromben wurden beschrieben (129). Das Terminalstadium führt mit Urämie und respiratorischer Insuffizienz durch Herz- und Kreislaufversagen zum Tode (126, 128).

Die Diagnose einer Wegenerschen Granulomatose wird durch die Trias

- nekrotisierende Granulome des oberen oder unteren Respirationstraktes
- generalisierte nekrotisierende Vaskulitis der Arterien und Venen in vielen Organen, meistens mit Beteiligung der Lunge
- herdförmige nekrotisierende Glomerulitis

gesichert (80, 112).

Eine begrenzte Form der Wegenerschen Granulomatose, bei der Lungenveränderungen vorherrschen, während die nekrotisierende Glomerulitis fehlt, hat eine etwas bessere Prognose als das Vollbild der Erkrankung (130).

#### 4.4.2. Grundlage der Glukokortikoidtherapie

Kortikoide wurden erstmals unter der Vorstellung angewandt, daß durch sie die mesenchymalen Reaktionen der allergisch hyperergischen Erkrankung, als die die Wegenersche Granulomatose lange angesehen wurde, unterdrückbar seien (34).

Nachdem nun diese Auffassung verlassen ist und die immunpathologische Genese allgemein anerkannt wird, sind auch hierfür mögliche Wirkungspunkte für Glukokortikoide aufgezeigt worden.

So ließ sich unter Glukokortikoidtherapie eine Senkung von erhöhten IgA-Titern und die Normalisierung der vorher gestörten zellulären Immunität feststellen (180). Daneben

ist von gleicher, wenn nicht größerer Bedeutung der antiphlogistische Effekt der Kortikosteroide, der noch vor der immunsuppressiven Wirkung erreicht wird (88). Die Arteriitis, die das besondere Merkmal der Wegener-schen Granulomatose darstellt, heilt unter einer hoch-dosierten Kortikoidtherapie ab. Vernarbte Läsionen aber bleiben zurück (125) und schränken die Gefäßfunktion ein.

Mit Einführung der Glukokortikoide in die Therapie ließen sich erstmals vorübergehende Besserungen und eine Verdoppelung der durchschnittlichen Überlebenszeit von 5 auf 10 Monate (19), z. T. auch länger anhaltende Remissionen erreichen. Signifikante Besserungen konnten jedoch immer nur mit sehr hohen Kortikoiddosierungen unter Beibehaltung einer fortlaufenden Therapie erzielt werden (89). Die erforderlichen Steroidmengen lagen bei 300 mg/Tag (34), also im immunsuppressiven Wirkungsbereich. Eine Besserung blieb allerdings häufig nur vorübergehend bestehen, und Rezidive der Wegener-schen Granulomatose sprachen häufiger weniger gut oder überhaupt nicht auf die Glukokortikoidbehandlung an (171). Bei jedem Entzug der Steroidmedikation können Exazerbationen auftreten, die zu einer Verschlechterung des Gesamtzustandes führen. Die begrenzte Form der Wegener-schen Granulomatose, bei der die Nieren nicht mitbeteiligt sind, reagiert offenbar besser auf die Steroidtherapie (19, 133). Die Überlebenszeit ist dabei verlängert, doch bleibt die Mortalität mit 50 % sehr hoch (25). In frühen Stadien der Erkrankung, wenn noch kein Nierenbefall vorliegt, sind die Kortikosteroide wirkungsvoller und können die Erkrankung aufhalten (34, 106, 130, 162), doch kann selbst während der Steroidtherapie noch eine Nierenbeteiligung auftreten (130). Die Erkrankung geht damit in das 3. Stadium über, das meistens nicht mehr durch Glukokortikoide zu kontrollieren ist (19).

Neue Möglichkeiten ergeben sich aus der kombinierten Behandlung mit Kortikosteroiden und Zytostatika, bei der teilweise jahrelang anhaltende Remissionen beobachtet werden.

Im allgemeinen werden Azathioprin, Chlorambuzil und Zyklophosphamid in Verbindung mit Glukokortikosteroiden angewandt. Damit ist die Mortalität auf weniger als 20 % gesunken (25). Alle Symptome einschließlich der Lungenkavernen und der Nierenbeteiligung können sich unter dieser Behandlung bessern, wenn auch naturgemäß keine vollständige Restitutio ad integrum eintreten kann. Manche Patienten können danach bis zu 2 Jahre ohne Therapie auskommen. In anderen Fällen ist eine Dauertherapie erforderlich.

Die Abbildung 11 ergibt eine Übersicht über die therapeutischen Erfahrungen mit der kombinierten Therapie. Von den 27 Patienten mit teilweiser bzw. vollständiger Remission nach kombinierter Therapie befanden sich 16 Patienten bereits im Generalisationsstadium, 1 Patient sogar im Stadium 4. Bei allen besserte sich die Nierenfunktion. Die endogene Kreatinin-Clearance stieg bis auf Normalwerte an, der Kreatininspiegel hingegen sank ab (47, 130).

Ingesamt gilt für die Wegenersche Granulomatose, daß eine Monotherapie mit Glukokortikoiden nicht mehr zu vertreten ist. Auch eine alleinige Behandlung mit Azathioprin ist der kombinierten Therapie unterlegen (133). Die kombinierte Therapie wird daher in der neueren Literatur einhellig empfohlen (19, 25, 34, 88, 133, 135, 162).

Die Prednison Dosen liegen zu Beginn einer Therapie meist bei 60 - 120 mg/Tag, in der Dauertherapie bei 10 - 40 mg/Tag. Die Frage, welches der als wirksam erkannten Immunsuppressiva zur Behandlung zusätzlich zum Prednison eingesetzt wird, ist zweitrangig (88). Für Azathioprin liegen die täglichen Mengen

Therapeutische Erfahrungen bei der Wegenerschen Granulomatose unter dem Gesichtspunkt der Glukokortikoidtherapie

|                                 |        |
|---------------------------------|--------|
| Patienten                       | n = 55 |
| Glukokortikoide allein          | n = 10 |
| Remissionen und Teilremissionen | n = 3  |
| Versager                        | n = 7  |
| Glukokortikoide und Zytostatika | n = 30 |
| Remissionen und Teilremissionen | n = 27 |
| Versager                        | n = 3  |
| Zytostatika allein              | n = 15 |
| Remissionen und Teilremissionen | n = 11 |
| Versager                        | n = 4  |

(17, 19, 25, 28, 34, 47, 68, 80, 88, 89, 92, 102, 106, 112, 122, 125, 126, 128, 129, 130, 133, 135, 162, 166, 171, 180)

Abbildung 11

bei 2,5 - 5 mg/kg Körpergewicht, für Chlorambuzil bei 0,2 mg/kg Körpergewicht. Als Parameter für eine erfolgreiche Therapie gelten eine Verbesserung der Nierenfunktion mit Anstieg der endogenen Kreatinin-Clearance und einem Abfall des Serumkreatininspiegels.

#### 4.5. Polymyalgia rheumatica/Arteriitis temporalis

##### 4.5.1. Klinik und Pathogenese

Die Polymyalgia rheumatica wird heute zusammen mit der Arteriitis temporalis als Manifestation der gleichen Erkrankung aufgefaßt, da zwischen beiden Krankheiten eine seit langem bekannte Korrelation besteht (78, 94). Die Häufigkeit des Zusammentreffens beider Symptomenkomplexe wird allerdings unterschiedlich beurteilt.

Bei der Polymyalgia rheumatica in Verbindung mit der Arteriitis temporalis handelt es sich um eine ausgesprochene Alterserkrankung. Kaiser (78) nennt aus seinem Krankengut als mittleres Alter 65 Jahre, wobei die Spannweite von 51 bis 78 Jahren reicht, Hoigné (64) ein durchschnittliches Erkrankungsalter zwischen 61 und 83 Jahren.

Die Beschwerden der Polymyalgia rheumatica sind bei allen Patienten recht einförmig. Besonders im Schultergürtel sind Schmerzen lokalisiert und strahlen von dort in den Nacken sowie die Oberarme bis zu den Ellenbogen aus. Hinzu kommen noch Schmerzen, die sich von den Hüften bis zu den Oberschenkeln und den Knien ausbreiten. Meistens setzen die Beschwerden gegen Mitternacht oder in den frühen Morgenstunden ein, bessern sich aber dann nach dem Aufstehen und sind gegen Abend am erträglichsten. Bewegungen im Schulter- und Hüftgelenk sind meist sehr schmerzhaft, obwohl sich klinisch oder röntgenologisch keine weiteren krankhaften Befunde erkennen lassen.

Eine zusätzliche Komplikation entsteht durch das Auftreten einer Arteriitis temporalis. Die Arteriitis temporalis ist auf Gefäße mit einer Lamina elastica interna begrenzt (94). Neben der Arteria temporalis können auch andere, größere Gefäße betroffen sein (64, 78). Unter den Beschwerden stehen in der Häufigkeit Kopf- und Gesichtsschmerzen an erster Stelle; Augenerscheinungen wie Doppelbilder, Visusabnahme und Erblindung sind die schwersten Folgen. Gerade die Gefahr der Erblindung und der Beteiligung von Hirngefäßen macht die ansonsten nach 1/2 bis 2 1/2 Jahren, durchschnittlich nach 1 1/4 Jahren (78), völlig abheilende Arteriitis temporalis zu einer ernstzunehmenden Erkrankung.

Die Diagnose der Arteriitis temporalis ergibt sich einmal aus den klinischen Befunden. Da diese jedoch sehr uncharakteristisch sind, muß weiterhin zur Differentialdiagnose auch eine Biopsie der Arteria temporalis herangezogen werden. Laborbefunde sind kaum verändert, jedoch fällt eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit mit Werten meistens nicht unter 45 mm/Std. auf. Sie können teilweise auch 100 mm/Std. überschreiten (78, 148). Alpha<sub>1</sub>-, Alpha<sub>2</sub>- und in späteren Stadien auch die Gammaglobuline sind vermehrt. Der Spiegel des C-reaktiven Proteins steigt an (64, 78, 165).

Die Ätiologie der Erkrankung ist unbekannt. Sie wird den Autoimmunkrankheiten zugerechnet, doch sind nach Kaiser (78) noch keine immunologischen Veränderungen nachgewiesen, die auf eine Antikörperbildung gegen Gefäßwandbestandteile und Muskulatur hindeuten. Liang (94) und auch Wenig (177) berichten allerdings über Untersuchungen, bei denen mit Hilfe einer Immunfluoreszenztechnik intrazelluläre Immunglobuline in den befallenen Anteilen der Arteria temporalis nachgewiesen werden konnten. Ebenso sollen Immunglobulindepots an der Lamina elastica interna gefunden worden sein (94). Dies stützt die Annahme einer Autoimmunerkrankung,

aber sichert sie noch nicht. Hereditäre Einflüsse können ebenfalls bei der Krankheitsentstehung beteiligt sein (94).

#### 4.5.2. Grundlage der Glukokortikoidtherapie

Den Glukokortikoiden kommt bei der Polymyalgia rheumatica/Arteriitis temporalis eine geradezu diagnostische Bedeutung zu, da sich mit ihrer Hilfe das Krankheitsbild so schlagartig bessert wie bei keiner anderen Erkrankung (78). Folglich stellen die Kortikosteroide bei der Behandlung das Medikament der Wahl dar (37, 64, 94, 165). Sie werden in Mengen von anfangs 100 mg/Tag Prednison bis 7,5 mg/Tag Prednison in der Dauertherapie angewandt. Die Therapie muß zum frühest möglichen Zeitpunkt, unter Umständen sogar schon vor der vollständigen Sicherung der Diagnose, einsetzen, denn Visusverluste können sich bei der Arteriitis temporalis praktisch über Nacht als schwerwiegende Komplikationen einstellen (52, 64).

Glukokortikoide kürzen die Krankheitsdauer nicht ab, sondern bessern lediglich die Symptome (78). Exazerbationen sollen sich dabei nicht immer verhindern lassen (165). Versuche, mit Azathioprin die Steroidmengen zu senken, sind bisher ohne Erfolg geblieben (78, 177). Es kam dabei zu einem Wiederaufflammen der Erkrankung und in einem Fall als Nebenwirkung zu einer Myelophthase.

## 5. Nebenwirkungen

Der Begriff der Nebenwirkung bedarf im Zusammenhang mit der Kortikoidtherapie einer Erläuterung. "Nebenwirkung" ist hier im allgemeinen nicht als ein zufälliger, von der eigentlichen Hauptwirkung einer Substanz nicht abzuleitender Effekt aufzufassen, sondern vielmehr als eine zwar unerwünschte, aber doch zu den physiologischen Effekten der Glukokortikoide zählende Wirkung (104, 142). Diese Wirkungen sind denen ähnlich, die durch die pathologische Überfunktion der Nebennierenrinde, das Cushing-Syndrom, hervorgerufen werden (2.2.). Da jedoch die heute in der pharmakologischen Kortikosteroidtherapie angewandten Substanzen nur noch Abkömmlinge des Kortisols sind, die aus dem Bemühen entstanden, rein glukokortikoide Wirkungen zu erzielen, ergeben sich in der prozentualen Häufigkeit dieser Effekte sehr wohl Unterschiede zwischen dem spontanen Cushing-Syndrom und einer Kortikoidbehandlung (Abb. 12).

Während dem spontanen Cushing-Syndrom im Regelfall eine vermehrte Ausschüttung von Glukokortikoiden, Mineralokortikoiden und androgen wirksamen Hormonen zugrunde liegt, werden in der Therapie allein Glukokortikoide zugeführt, von denen aber, wie schon zu Beginn beschrieben, auch noch schwache mineralokortikoide und androgene Wirkungen ausgehen können. Die durch Androgene hervorgerufenen Symptome wie Amenorrhoe, Hirsutismus und Akne sind beim spontanen Cushing-Syndrom denn auch deutlich vermehrt im Gegensatz zur nur gering androgen wirksamen Glukokortikoidtherapie. Die Aknehäufigkeit steigt hingegen unter der ACTH-Therapie deutlich an. Dies ist deswegen nicht verwunderlich, weil auch die durch therapeutisch zugeführtes ACTH stimulierte Nebennierenrinde Androgene freisetzt.

Ähnliches trifft auch für die Hypertonie zu. Die Ursachen hierfür, die noch genauer zu diskutieren sind (5.8.), liegen beim Cushing-Syndrom wohl primär in der erhöhten

Die Symptome des Cushing-Syndroms im Vergleich zu der Häufigkeit der Nebenwirkungen unter  
Glukokortikoid- und ACTH-Therapie

| Symptome                 | Cushing-Syndrom | Glukokortikoid-Therapie | ACTH-Therapie |
|--------------------------|-----------------|-------------------------|---------------|
| Vollmondgesicht          | 75 - 88 %       | 54,6 %                  | 50,4 %        |
| Fettsucht                | 86 %            | 26,8 %                  | 27,6 %        |
| Hypertonie               | 75 - 85 %       | 10 - 16 %               | 26,6 %        |
| Hirsutismus              | 65 - 73 %       | 40 %                    |               |
| Amenorrhoe               | 60 - 77 %       | 20 %                    |               |
| Muskelschwäche           | 61 - 67 %       | 5,8 % (Triamzinolon)    |               |
| Osteoporose              | 53 - 83 %       | 32 %                    |               |
| peptische Ulzera         | Ø               | 11 - 26 %               | 1,9 %         |
| Verdauungs-<br>störungen | Ø               | 53,7 %                  | 24,7 %        |
| Glaukom                  | Ø               | 30 - 90 %               |               |
| Wachstum                 | ↓               | ↓                       | (↓) ?         |
| Diabetes mellitus        | 14 - 27 %       | 3,4 - 27,8 %            |               |
| Akne                     | 45 - 54 %       | 8,3 %                   | 28,5 %        |
| Psych.Veränder.          | 46 - 50 %       | 40 - 50 %               |               |

Ausschüttung von Mineralokortikoiden. Bei der Prednisontherapie mit ihren geringen mineralokortikoiden Effekten sinkt die prozentuale Häufigkeit der Hypertonie; sie steigt aber an, wenn unter ACTH-Therapie neben den Glukokortikoiden auch das Aldosteron und das noch relativ stark mineralokortikoid wirksame Kortisol in der Nebennierenrinde verstärkt gebildet werden und in den Kreislauf gelangen.

Andere Beschwerden, peptische Ulzera, Verdauungsstörungen und bei örtlicher Anwendung das Glaukom, treten nur bei Glukokortikoidtherapie auf, nicht aber beim Cushing-Syndrom und höchst selten unter der ACTH-Therapie, ohne daß hierfür ein sicherer Grund angegeben werden könnte.

Nebenwirkungen einer Kortikoidbehandlung verstärken sich bei Patienten mit Leberzirrhose. 1 - 2 Stunden nach oraler Zufuhr von Prednisolon sind hier die Plasmaspiegel noch signifikant höher als bei Lebergesunden (5), weil die Metabolisierung verzögert abläuft (2.1.). Da bei einer Leberzirrhose auch der Albuminspiegel im Serum absinkt, wird weniger Prednison gebunden und mehr freies, wirksames Kortikoid steht zur Verfügung. Bei Serumalbuminkonzentrationen unter 2,5 g/100 ml verdoppelt sich die Häufigkeit der Nebenwirkungen (91).

Eine besondere Komplikation der immunsuppressiven und antiphlogistischen Therapie mit Glukokortikoiden besteht in der erhöhten Infektionsbereitschaft. Systemmykosen (Kryptokokken- und Candidainfektionen) kommen bei den in ihrer Immunabwehr geschwächten Patienten häufiger vor als bei Gesunden (24, 42).

Im folgenden werden die wichtigsten Nebenwirkungen einer immunsuppressiven und antiphlogistischen Glukokortikoidtherapie erläutert.

### 5.1. Nebennierenrindensuppression

Synthetische Glukokortikoide wirken auf den Regelkreis der Nebennierenrindensekretion mit seinen Gliedern Hypothalamus, Hypophyse und Nebennierenrinde in gleicher Weise wie die endogenen Glukokortikoide (2.1.).

Eine vermehrte Zufuhr von synthetischen Glukokortikoiden unterdrückt die endogene Sekretion, so daß es bei abruptem Absetzen der Medikation zur iatrogenen Nebennierenrindeninsuffizienz kommen kann. Sie äußert sich in einer Störung des Kohlenhydratstoffwechsels mit einem an der unteren Grenze der Norm liegenden oder erniedrigten Blutzuckerspiegel. Hunger, zerebrale Dysfunktion mit abnormen EEG, Angst, Schweißausbruch, Übelkeit, Tachykardie, Atemstörungen und Störungen des Bewußtseins folgen ebenso wie beim spontanen M. Addison.

Obwohl es im Einzelfall schwer vorauszusagen ist, bei welchem Patienten sich eine Nebennierenrindeninsuffizienz entwickeln wird (14), lassen sich doch einige Mengen- und Zeitangaben machen, nach denen mit dem Auftreten einer Nebennierenrindeninsuffizienz zu rechnen ist.

Während und nach einer Behandlung mit Prednison Dosen von bis zu 3 mg/Tag wurden in der Regel auch bei einer sehr langen Applikation keine pathologischen Testergebnisse hinsichtlich der Funktion des Nebennierenrindensystems beobachtet (13). Chamberlain (21) fand nach 1 Jahr Therapie mit 3 mg/Tag Prednison keinen Unterschied zwischen den Kortisolspiegeln einer Kontrollgruppe, die während dieser Zeit Placebo erhielt, jedoch fielen die Kortisolspiegel am Ende des 3. Therapiejahres signifikant unter die Anfangswerte vor Beginn der Therapie ab.

Prednison Dosen von 5 - 7,5 mg/Tag und besonders dann von 7,5 - 10 mg/Tag rufen schon bei vielen Patienten Störungen des Nebennierenrindensystems hervor. Im Dosisbereich von

5 - 10 mg/Tag Prednison besteht offensichtlich eine von Mensch zu Mensch unterschiedliche Empfindlichkeit für die supprimierende Wirkung der Steroidbehandlung, denn bei diesen Mengen weisen lediglich 50 - 60 % der Patienten erniedrigte Plasma- und Harnsterioide auf. Oberhalb von 10 mg/Tag nehmen die pathologischen Testergebnisse zu, und mehr als 15 mg/Tag Prednison stören fast bei jedem Patienten die Funktion des Nebennierenrindensystems (13). Bei solchen höheren Dosierungen ist die individuelle Empfindlichkeit des Einzelnen offenbar nicht mehr von großer Bedeutung.

Eine tägliche Menge von 20 mg Prednison oder noch mehr unterdrückt die Reaktion auf eine ACTH-Infusion innerhalb von 7 Tagen (117), aber schon oberhalb einer kritischen Dosis von 15 mg/Tag Prednison ist es, betrachtet man die Hemmung der endogenen ACTH-Sekretion, praktisch unerheblich, ob darüber hinaus die Prednisondosis auf 20, 50 oder 100 mg/Tag gesteigert wird. Jenseits der kritischen Behandlungsdosis ist die Behandlungsdauer von entscheidender Wichtigkeit, einmal wegen des Ausmaßes der Nebennierenrindensuppression, zum anderen wegen der Dauer der Störung nach Absetzen der Behandlung (13).

Unter Dosen von 10 - 15 mg/Tag Prednison kommt es innerhalb von 4 - 5 Monaten bei 40 % aller Patienten zu einer Atrophie der Nebennierenrinde, die auch bei Fortsetzung der Therapie über einen Zeitraum von bis zu 6 Jahren konstant bleibt und nicht weiter fortschreitet (13, 14).

## 5.2. Steroiddiabetes

Beim Cushing-Syndrom ist in etwa 14 % aller Fälle mit einem manifesten Diabetes mellitus und in 85 % mit einer pathologischen Glukosetoleranz zu rechnen (43).

Glukokortikoide fördern den Proteinkatabolismus und verstärken die damit verbundene Glukoneogenese. Zusätzlich aber hemmen sie die Aufnahme von Glukose in das Zellinnere. Dieser insulinantagonistische Effekt führt, soweit die Betazellen des Pankreas dazu in der Lage sind, zu einer verstärkten Insulinsekretion. Ist die Sekretion von Insulin nicht mehr ausreichend, so entsteht ein iatrogenes Diabetes mellitus. Für die Entwicklung eines Diabetes mellitus ist die Höhe der Kortikoidtagesdosis entscheidend. Bei 20 mg/Tag Prednison tritt in 3,4 % der Fälle, unter einer Therapie von 50 - 100 mg/Tag Prednison bei 27,8 % aller Patienten ein Diabetes mellitus auf (43).

Bei 14 % aller Patienten, die länger als 3 Tage mit Glukokortikoiden in pharmakologischer Dosierung behandelt wurden, ließ sich danach ein Steroiddiabetes feststellen. Damit ist auch die Behandlungsdauer für die Diabetesentwicklung von Bedeutung (142).

Ob es im Einzelfall zu einer Störung im Kohlenhydratstoffwechsel kommt, hängt in erster Linie davon ab, ob es sich bei dem mit Glukokortikoiden behandelten Patienten um einen Diabetiker, einen Menschen mit latentem oder präklinischen Diabetes, einen Prädiabetiker oder einen Gesunden, der auch nicht Anlageträger für Diabetes mellitus ist, handelt. Erst in zweiter Linie kommt es dann auf die in der Behandlung verwendeten Präparate an, wobei die am stärksten wirksamen Medikamente, also die fluorierten Glukokortikoide, am häufigsten zu einer diabetischen Stoffwechselstörung führen (43, 74).

Eine Ketoazidose ist unter der Glukokortikoidtherapie nur selten zu erwarten, denn in der Regel stehen noch ausreichende Insulinmengen zur Verfügung, um eine Lipolyse zu verhindern (43). Wahrscheinlich wird die Entstehung einer Ketoazidose durch Einschränkung der Nahrungsaufnahme und Erbrechen gefördert (3).

### 5.3. Osteoporose

Die Osteoporose stellt vor allem für die Langzeittherapie mit Glukokortikoiden ein großes Problem dar.

Bei 101 über lange Zeit mit Glukokortikosteroiden behandelten Asthmatikern zeigte die densitometrische Untersuchung der Lendenwirbelsäule in 32 % der Fälle eine Osteoporose (142). Das tatsächliche Vorkommen der Osteoporose liegt vermutlich höher, denn die Entkalkifizierung des Knochens macht sich erst dann röntgenologisch bemerkbar, wenn der Knochen bereits rund 33 - 50 % seiner Mineralsubstanz verloren hat (110).

Offensichtlich tritt bei einer Prednisolondosis unter 15 mg/Tag keine Osteoporose auf (48). Darüber hinaus besteht zwischen der Entwicklung und dem Ausmaß der Osteoporose eine direkte Beziehung zu Dauer und Dosishöhe der Therapie (43).

Die eigentliche Ursache der Osteoporose ist noch unklar. Einmal soll die Abnahme der Osteoidoberfläche die Ablagerungsmöglichkeit für Kalziumsalze einschränken (43, 104). Zum anderen ist aber auch wohl ein Vitamin-D-Antagonismus, der die Kalziumresorption hemmt, beteiligt (43). Für diesen Antagonismus könnte die Ähnlichkeit beider Steroidssubstanzen von Bedeutung sein (49).

Gallagher (48) berichtet darüber, daß Patienten mit niedrigen Kortikosteroiddosen (3 mg/Tag Prednisolon) eine höhere Kalziumresorption als Patienten mit größerer Kortikoidmedikation haben. Sehr hohe Vitamin-D-Gaben können nach seinen Untersuchungen die Kalziumresorption verbessern, jedoch sind Mengen von über 20000 IE erforderlich, um eine Kalziummalabsorption zu korrigieren.

Die tubuläre Reabsorption von Phosphat ist offenbar vermindert, denn Gallagher (48) fand bei 10 Patienten einen

im Vergleich zur Plasmakonzentration ungewöhnlich hohen Phosphatgehalt im Urin. Kalzium wird über die Nieren und mit den Faeces bei Glukokortikoidtherapie in erhöhtem Maße ausgeschieden (43, 49).

Frauen in der Menopause sind von der Osteoporose besonders betroffen, da der anabole und vermutlich auch antikortikoide Effekt der Östrogene entfällt (43). Die erhöhte Osteoporosegefährdung des älteren Menschen ist folglich bei der Indikation zur Langzeittherapie besonders zu berücksichtigen. Besonders akut wird dies Problem z.B. bei Behandlung der Polymyalgia rheumatica/Arteriitis temporalis, einer typischen Alterserkrankung, bei der es praktisch keine Alternative zur Kortikoidtherapie gibt.

#### 5.4. Knochennekrosen

Von aseptischen Knochennekrosen als Folge einer langdauernden systemischen oder auch intraartikulären Glukokortikoidtherapie sind besonders Femur- und Humeruskopf betroffen (43). Vom Beginn der Beschwerden bis zur offensichtlichen Nekrose des Knochens können 8 - 24 Monate, in Einzelfällen auch 36 Monate vergehen (30, 43, 134, 149, 151, 157). Solomon (151) berichtet über 32 Fälle einer Osteonekrose nach Kortikoidlangzeittherapie, von denen bis zum 18. Monat bereits Nekrosen bei 21 Patienten nachzuweisen waren.

Die Häufigkeit von Femur- und Humeruskopfnekrosen ist noch nicht abzuschätzen, doch kommen nach Literaturübersichten auf 140 Patienten, die wegen Nierentransplantationen immunsuppressiv mit Glukokortikoiden behandelt wurden, 6 Fälle von Osteonekrose, nach einer anderen Quelle auf 24 Patienten 4 Fälle (104).

Bei der Häufigkeitsbeurteilung der aseptischen Knochennekrosen ist zu berücksichtigen, daß diese nicht allein durch Glukokortikoide, sondern auch durch die zugrundeliegenden Primärerkrankungen hervorgerufen werden können. Bergstein (12) hat unter 35 Patienten mit Lupus erythematodes 14 avaskuläre Knochennekrosen entdeckt. Die Mehrzahl dieser Fälle verlief asymptomatisch.

Morphologisch verlaufen die Knochennekrosen unter dem Bild einer Vaskulitis und eines ischämischen Knocheninfarktes. Die Pathogenese ist bisher ungeklärt, doch werden mehrere Modelle dafür angeboten. Smyth (149) hält unter anderem eine Fettembolie des Knochens für möglich, denn in nekrotischen Femurköpfen ließen sich Fettemboli nachweisen. An eine ursächliche Beziehung zu einem gestörten Fettstoffwechsel während der Glukokortikoidtherapie kann daher gedacht werden. Ebenso erörtert werden Frakturen des Trabekelwerks, die durch Osteoporose und ungewöhnliche Belastungen des Knochens ausgelöst werden könnten, und eine Entstehung der Nekrosen auf Grund von Gerinnungsstörungen, wobei Thromben oder Erythrozytenaggregationen Knochengefäße verschließen und damit die Nekrose auslösen (149).

#### 5.5. Wachstumsstörungen

Vor Abschluß des Skelettwachstums hemmt ein Glukokortikoidüberschuß das weitere Skelettwachstum. Dies geschieht sowohl beim spontanen wie beim iatrogenen Cushing-Syndrom. Beim männlichen Jugendlichen scheint nur das Wachstum verzögert zu sein, nicht aber die Knochenreifung. Mädchen jedoch weisen eine verfrühte Ossifikation auf. Genauere Untersuchungen stehen hier aber noch aus (104, 142). Die vom Patienten erreichte Erwachsenengröße hängt nicht von der Dauer eines spontanen Cushing-Syndroms oder der Glukokortikosteroidtherapie ab, sondern vom Stand der Knochenreifung vor Beginn der Erkrankung bzw. der Behandlung (142).

Die genaue Entstehung von Wachstumsstörungen bei kortikoidbehandelten Patienten ist noch unklar. Mehrere Faktoren spielen dabei wahrscheinlich eine Rolle.

Die katabolen Steroidwirkungen sollen zu einer Verschmälerung der Knorpelplatten an den Epipysenfugen führen und damit zum Wachstumsstillstand mit Minderwuchs (104, 142). Aber auch ein hormonantagonistischer Effekt der Glukokortikoide, der sich gegen das Wachstumshormon richtet und in der Peripherie angreift, soll beteiligt sein (43, 117, 142). Die Anti-Vitamin-D-Wirkung der Glukokortikoide kann ebenfalls zur Wachstumsverzögerung beitragen (75).

Wirkungen auf den Wachstumshormonspiegel sind beschrieben worden. Elders (36) konnte nach Verabreichung von Methylprednisolon einen allgemeinen Abfall des Hormonspiegels im Serum feststellen, der nach dem Absetzen des Medikamentes reversibel war. Vermutlich wurde die Hormonbildung von Methylprednisolon supprimiert. Interessant ist in diesem Zusammenhang die Beobachtung von Pantelakis (120), der bei 3 Jungen und 2 Mädchen eine Abnahme der Sekretionsspitzen für STH innerhalb des täglichen Rhythmus nach Gabe von 2 mg/kg Körpergewicht Prednison bzw. 40 Einheiten ACTH beschrieben hat, während eine ganz geringe basale Sekretion erhalten blieb.

ACTH soll das Wachstum weniger nachteilig beeinflussen (75, 131). Die Ursache hierfür ist nicht eindeutig zu klären, zumal ACTH und Glukokortikoide die Sekretion des Wachstumshormons wahrscheinlich in gleicher Weise unterdrücken (120). Die Beobachtungen hierüber sind widersprüchlich. Teilweise werden Erfolge mit der ACTH-Therapie berichtet. Da jedoch von ACTH auch Androgene freigesetzt werden, die zu einem frühzeitigen Epiphysenschluß führen, liegt wohl bei Anwendung der ACTH-Therapie trotz einer an-

fänglichen Beschleunigung des Wachstums die erreichte Endgröße ebenfalls unter der Norm (5).

## 5.6 Myopathie

Zur Erklärung der Muskelschwäche unter langdauernder Glukokortikoidtherapie wird einmal die katabole Kortikoidwirkung herangezogen, zum anderen aber auch die oft vorhandene Hypokaliämie (43).

Besonders häufig entwickelt sich unter Langzeittherapie eine Schwäche der Hüft- und Schultermuskulatur. Diese Myopathie ist, wenn sie erkannt und das Glukokortikoidpräparat abgesetzt wird, in einigen Monaten reversibel (79). 20 % aller Myopathien werden von  $\alpha_2$ -fluorierten Glukokortikoiden verursacht (76), wobei das Triamzinolon mit 5,8 % an der Spitze steht (142). Auch hier bildet sich die Myopathie zurück, wenn das fluorierte Glukokortikoid abgesetzt wird. Ist ein Abbruch der Therapie nicht möglich, so sollte wenigstens ein nicht fluoriertes Medikament verabreicht werden. In diesen Fällen dauert die Restitution länger und ist bisweilen auch nicht vollständig (79).

Die mittlere Latenzzeit für das Auftreten einer Myopathie bei täglicher Gabe liegt für 20 mg Triamzinolon (entspricht einer Äquivalenzdosis von 25 mg Prednison) bei 9 Wochen, für 42 mg Prednison bei 11 und für 184 mg Kortison (entspricht einer Äquivalenzdosis von 46 mg Prednison) bei 29 Wochen (76). Eine Myopathie läßt sich weiterhin durch eine kleine Glukokortikoidmenge über eine lange Zeit (z. B. 6 mg/Tag Triamzinolon über 3 Jahre) oder mit hohen Dosen nach relativ kurzer Zeit (Volon<sup>R</sup> A 40-Kristallsuspension (Triamzinolon) alle 14 Tage intramuskulär über 1 Jahr) auslösen.

Die Myopathie kann einmal die oben geschilderten Muskelgruppen betreffen, daneben kommt es aber besonders bei Kleinkindern häufig zu umschriebenen Skelettmuskelschäden an der Injektionsstelle von fluorierten Glukokortikoiden.

Die histologische Untersuchung zeigt dabei eine Muskelatrophie mit starker Bindegewebsvermehrung (9, 10). Diese Schäden sind irreversibel.

### 5.7. Gastroduodenale Ulzera

Gastroduodenale Ulzera treten beim spontanen Cushing-Syndrom trotz der endogenen Überproduktion von Nebennierenrindenhormonen kaum auf (23, 43). Seit Beginn der Therapie mit Glukokortikoiden gilt die Häufung von gastroduodenalen Ulzera nach der klinischen Erfahrung als gesichert, doch variieren die prozentualen Angaben über die Ulkushäufigkeit ganz erheblich, und neuere Untersuchungen finden nicht immer einen Zusammenhang zwischen Steroidtherapie und gastroduodenalem Ulkus.

Scriba (142) stellt in seiner Übersichtsarbeit heraus, daß von 17 Untersuchern nur 8 eine erhöhte Ulkushäufigkeit gefunden hatten, nämlich Ulzera bei 11 - 26 % der Patienten, die Glukokortikoide wegen einer chronischen Polyarthritits erhalten hatten, während nicht behandelte Personen eine Ulkushäufigkeit von 5 - 10 % haben sollen. Mellinger (105) gibt die Ulkushäufigkeit nach mehrmonatiger Therapie mit 25 % an. Christy (23) nennt für kleinere Patientenkollektive, die meist wegen einer chronischen Polyarthritits behandelt wurden, ebenfalls solche größeren Zahlen, doch ist nach seinen Beobachtungen an einem umfangreicheren Patientengut die Häufigkeit von Ulzera im allgemeinen nahezu mit der in der Bevölkerung beobachteten Zahl von 10 % gleich. Jovičić (73) entdeckte unter 526 obduzierten Fällen mit gastroduodenalen Ulzera lediglich 4 Fälle mit Verdacht auf ein Steroidulkus. Unter 198 Patienten, die 10 Tage Prednison Dosen von 80 - 100 mg/Tag im Rahmen einer Tumorthherapie erhielten, konnte er kein Ulkus feststellen.

Verdauungsbeschwerden bei mit Glukokortikoiden und ACTH behandelten Patienten treten mit 53,7 % bzw. mit 24,7 % außerordentlich häufig auf (23).

Die Pathogenese des Steroidulkus ist nicht bis ins einzelne geklärt, aber eine erhöhte Säuresekretion und eine Schwächung der Magenschleimhautbarriere durch Veränderungen in Menge und Beschaffenheit des Magenschleims sind wohl Teilfaktoren (23). Eine Neigung zur Hyperazidität fördert die Ulkuserstehung. Triamzinolon, 6-Methylprednisolon und 16-Methylenprednisolon sollen die Bildung von Ulzera weniger begünstigen als Dexamethason (43). Die Häufung der Ulzera ist nicht mehr mit einer bestimmten Dosis korreliert, wenn diese 60 mg/Tag Kortisol (entspricht einer Äquivalenzdosis von 15 mg/Tag Prednisol) überschreitet (105).

### 5.8. Hypertonie

Normotensive Patienten, die längere Zeit mit Glukokortikoiden behandelt wurden, entwickelten in 10 - 16 % einen erhöhten arteriellen Blutdruck. Für das Cushing-Syndrom werden sogar Werte von 75 - 85 % angegeben (23, 142). Patienten mit präexistierender Nierenerkrankung sind häufiger als Nierengesunde von einer Hypertonie nach Steroidtherapie betroffen.

Auf die unterschiedliche Wirkung von ACTH und Glukokortikoiden auf den Blutdruck wurde schon hingewiesen (5.). Während beim spontanen Cushing-Syndrom und der ACTH-Therapie hauptsächlich der erhöhte mineralokortikoide Wirkungsanteil der Nebennierenrindenhormone zur Hypertonie führt, soll bei der therapeutischen Verwendung von Glukokortikosteroiden ein für Katecholamine sensibilisierender Effekt dieser Substanzen die Hypertonie verursachen (43). Golterman-Hardenberg (51) wies darauf hin, daß die durch Glukokortikoide induzierte Hypertonie vasokonstriktorischer Natur ist. Pulsfrequenz und Plasmavolumen nahmen dabei nach seinen Untersuchungen ab. Gotzen (53) fand ebenfalls eine Zunahme des peripheren Strömungswiderstandes bei normalem bis erniedrigtem Herzminutenvolumen.

### 5.9. Augenveränderungen

Eine nicht seltene Folge einer systemischen oder lokalen Kortikoidtherapie ist die bilaterale Katarakt. Ihre Häufigkeit steigt proportional zur Glukokortikoiddosis und zur Therapiedauer an. Sie wird nach einer Menge von 10 mg/Tag Prednison nach etwa einem Jahr beobachtet (43, 55, 142). Die Katarakt nach Steroidtherapie soll besonders bei Patienten mit Kollagenosen auftreten (23, 43, 142). In Verbindung mit Antimalariamitteln traten bei Versuchstieren gehäuft der Katarakt entsprechende Veränderungen auf. Diese Beobachtung gewinnt dadurch an Bedeutung, daß bei der vielfach zugleich auch mit Antimalariamitteln behandelten chronischen Polyarthrititis die Katarakt häufiger als bei Asthmatikern vorkommt (72).

Im allgemeinen wurde hinsichtlich des verwendeten Glukokortikoids keine unterschiedliche Katarakthäufung festgestellt. Gullberg (55) jedoch wies auf eine Häufung bei Patienten, die mit Paramethason behandelt wurden, hin.

Die lokale oder systemische Kortikoidlangzeittherapie ruft eine Steigerung des Augeninnendruckes hervor, die bis zum Glaukom führen kann. Bei Normalpersonen bewirken lokal applizierte Glukokortikosteroide in 30 % der Fälle eine solche Steigerung, während dies bei Verwandten von Glaukompatienten sogar in 90 % der Fälle beobachtet wird (104, 142). Personen mit einem schon vorher bestehenden erhöhten Augeninnendruck zeigten einen höheren Anstieg des Druckes als Gesunde (23, 132).

Ein erhöhter Augeninnendruck ist besser nach örtlicher als nach systemischer Behandlung mit Glukokortikoiden dokumentiert (23, 132). Die meisten betroffenen Patienten hatten über Jahre hinweg Steroide erhalten.

Die Pathogenese ist nicht vollständig geklärt. Einerseits gibt es Anhaltspunkte für einen vermehrten Zufluß von Kammerwasser, andererseits weisen aber auch zahlreiche Arbeiten auf eine biochemische Beeinflussung am biologischen Substrat der Trabekel mit daraus resultierender Abflußbehinderung hin (132).

#### 5.10. Kontraindikationen

Während für eine kurzdauernde Therapie mit Glukokortikoiden kaum Kontraindikationen bestehen, ergeben sich jedoch aus den vorher geschilderten Nebenwirkungen eine Anzahl von relativen Kontraindikationen für die Langzeitmedikation. Es sind dies unter anderem (113, 142):

- Ulzera des Gastrointestinaltraktes
- stark fortgeschrittene Hypertonie
- Diabetes mellitus
- Psychosen
- Virusinfektionen (Herpes, Varizellen)
- Gicht
- renale Amyloidose
- Fettleber
- Herpes corneae.

Bei dringender Indikation bestehen keine Bedenken gegen eine Glukokortikoidtherapie. In diesem Fall sind Vorteile und Nachteile einer Therapie kritisch gegeneinander abzuwägen. Diese Patienten sollten jedoch besonders sorgfältig überwacht werden. Vorsichtsmaßnahmen können ergriffen werden, um Nebenwirkungen gering zu halten. So empfiehlt sich z. B. bei Ulkusdisposition die Gabe von Antazida, bei bakteriellen Infektionen die antibiotische Abschirmung.

## 6. Möglichkeiten der immunsuppressiven und anti-phlogistischen Therapie mit Glukokortikoiden

Verschiedene Arten der Glukokortikosteroidtherapie, die aus dem Bemühen, Nebenwirkungen gering zu halten, hervorgegangen sind, die gleichzeitig aber auch den Erfordernissen der Behandlung einzelner Erkrankungen angepaßt sein mußten, haben sich auf Grund der therapeutischen Erfahrung herausgebildet (Abb. 13).

### 6.1. Kontinuierliche und zirkadiane Therapie

Während einer kontinuierlichen Therapie werden die Glukokortikoide in kleinen Mengen über den ganzen Tag verteilt zugeführt. Nebenwirkungen, vor allem die Hemmung des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Regelkreises, treten dabei besonders häufig auf. Sie lassen sich, wenn schon eine tägliche Verabreichung von Kortikoiden für notwendig gehalten wird, dadurch vermindern, daß die Glukokortikoide in einer einzigen morgendlichen Dosis gegeben werden, dem Maximum der Kortisolsekretion zwischen 6<sup>00</sup> bis 8<sup>00</sup> Uhr morgens entsprechend (Abb. 3; 2.1.).

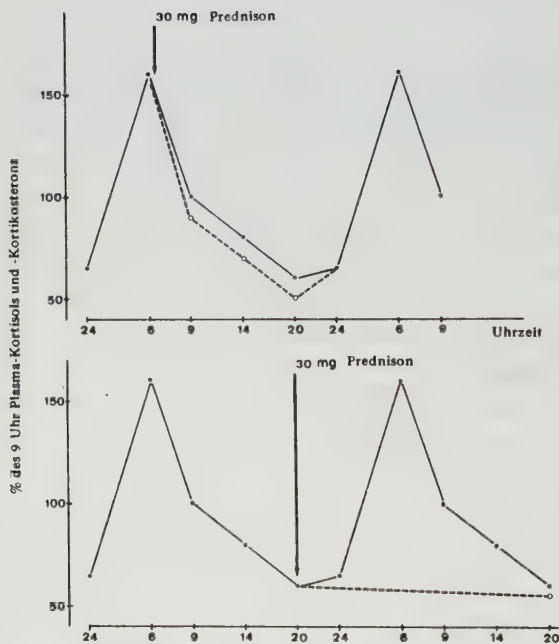
Vor allem die Zeit zwischen 20<sup>00</sup> Uhr und 4<sup>00</sup> Uhr, in die die gesteigerte Empfindlichkeit gegenüber der supprimierenden Wirkung exogener Kortikoide fällt, muß von einer therapeutischen Zufuhr ausgespart bleiben (14). Abbildung 14 zeigt die starke Sekretionshemmung durch 30 mg Prednison, die zu dieser Zeit gegeben wurden. 0,5 mg Dexamethason (entspricht einer Äquivalenzdosis von ca. 3,3 mg Prednison) rufen, wenn sie gegen Mitternacht zugeführt werden, bereits eine für 24 Stunden andauernde komplette Suppression der Kortisolsekretion hervor, während die gleiche tägliche Menge, wird sie um 8<sup>00</sup> Uhr oder um 16<sup>00</sup> Uhr zugeführt, lediglich eine vorübergehende Unterdrückung bewirkt (115). Auch 5 mg Prednison, die am Abend eingenommen werden, führen im Gegensatz zur morgendlichen Ein-

Möglichkeiten der immunsuppressiven Therapie  
mit Glukokortikoiden

1. Über den Tag verteilte Therapie
2. morgendliche Gabe der Gesamtdosis
3. morgendliche Einzelgabe an jedem 2. oder  
3. Tag (alternierende Therapie)
4. ACTH-Therapie

Abbildung 13

Beeinflussung der endogenen  
Kortisolsekretion durch zeitlich versetzte  
Prednisongabe



Beeinflussung der endogenen Kortisolsekretion durch zeitlich versetzte Prednisongabe.

nahme noch zu einem deutlich verzögerten Anstieg der Kortisolsekretion auf eine insulininduzierte Hypoglykämie (98). Dagegen sollen auf dem Gipfelpunkt der Kortisolfreisetzung selbst 80 mg Prednison das Regelkreissystem nicht beeinflussen können (62). Unter einer kurzfristigen zirkadianen und damit den physiologischen Sekretionsrhythmus berücksichtigenden Therapie mit 8 mg Triamzinolon bzw. 10 mg Prednison wurde, gemessen am basalen morgendlichen Plasmasteroidwert, keine Hemmung der Nebennierenrindenfunktion festgestellt. 2 mg Triamzinolon bzw. 2,5 mg Prednison 4mal am Tage führten dagegen zu einer fortlaufenden Erniedrigung des morgendlichen Kortisolspiegels. Die basale Steroidausscheidung war bei der zirkadianen im Gegensatz zur kontinuierlichen Therapie nur leicht gesenkt bzw. lag im Bereich der Norm (13, 54). Ein Doppelblindversuch mit Patienten, die wegen rheumatoider Arthritis behandelt wurden, ergab ähnliche Ergebnisse. Auch hier war bei einer täglichen Einzeldosis die Nebennierenrindensuppression weniger häufig als bei einer kontinuierlichen Therapie. 12,5 - 20 mg Prednison, die als Einzeldosis morgens verabreicht wurden, zeigten keine so große hemmende Wirkung wie eine bedeutend kleinere Menge, die in 4 Teilen über den Tag verteilt eingenommen wurde (5).

## 6.2. Alternierende Therapie

### 6.2.1. Vorteile einer alternierenden Behandlung mit Glukokortikoiden gegenüber der täglichen Hormontherapie

Die alternierende Therapie besteht darin, daß an jedem 2. Tag die doppelte Glukokortikoidmenge wie bei einer täglichen Therapie verabreicht wird. Theoretisch geht man dabei davon aus, daß am steroidfreien Tag zwar im entzündeten Gewebe noch ein genügender Steroideffekt vorhanden ist, daß jedoch der Blutspiegel des exogenen Steroids so tief abfällt, so daß die ACTH- und damit auch die Korti-

solsekretion kurzfristig in Gang gesetzt wird (15, 60).

Eine Untersuchung von Haustein (62) bestätigt diese Annahme, was die ACTH- und Kortisolfreisetzung betrifft. Die Kortisolsekretion erreicht danach noch bei einer Dosis, die der vollkommenen Nebennierenrindenhemmung entspricht, am steroidfreien Tag den vollen Normalwert und damit eine wirksame Eigenproduktion am Intervalltag (Abb. 14). Nach Harter (60) wird der reaktive Anstieg der 17-Hydroxykortikosteroide und der 17-Ketosteroide nach intravenöser ACTH-Gabe selbst bei Patienten, die 120 mg Prednison alternierend erhielten, nur wenig vermindert, obgleich die basalen Spiegel niedriger als bei Normalpersonen lagen. Kleinere Mengen aber (2,5 - 7,5 mg/Tag Prednison), in kontinuierlicher Therapie über den Tag verteilt, vermindern den reaktiven Kortisolanstieg auf ACTH ganz erheblich. Bethge (13) gibt eine ähnliche Wertung der alternierenden Therapie. Auch nach seinen Untersuchungen liegt die Steroidausscheidung stets höher als bei der kontinuierlichen Therapie. Ackerman (1) fand während der alternierenden Behandlung am steroidfreien Tag bei leicht erniedrigten Ausgangswerten bei allen Patienten einen völlig normalen Anstieg der Plasmakortikosteroide nach dem Insulintest. Patienten mit kontinuierlicher Therapie hingegen hatten auch bei ihm fast immer pathologische Testergebnisse.

Nach 3 Monaten alternierender Therapie mit 25 - 40 mg Prednison scheint die Nebennierenrindenfunktion kaum supprimiert zu sein, tägliche Steroidmedikation ist dagegen immer mit einer Störung des Regelmechanismus verbunden (41).

Neben der geringeren Störung des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Regelkreises treten auch andere Symptome

des iatrogenen Cushing-Syndroms vermindert auf. Gewichtszunahme, Facies lunata, Striae, Hirsutismus, Büffelnacken und Steroidpsychosen sind weniger häufig (5).

Das Wachstum wird weniger nachteilig durch die alternierende Therapie beeinflusst (5, 36). Die Freisetzung von Wachstumshormon ist dabei ungestört. Häufig finden Kinder nach Umstellung auf die alternierende Therapie wieder Anschluß an das normale Wachstum. Soyka (152) beobachtete unter der kontinuierlichen Therapie ein normales Wachstum der Kinder und eine Rückbildung von Cushing-Symptomen.

Die Ursache der Wachstumshemmung unter Glukokortikoidtherapie ist noch ungeklärt (5.5.), doch geht sie vielleicht auch auf einen Eingriff in den Kollagenstoffwechsel zurück. Bei Kindern im Alter von 5 - 7 Jahren führte die tägliche Gabe von 2 mg/kg Körpergewicht Prednisolon (verteilt auf 4 Einzeldosen) zu einer deutlichen Verminderung der Gesamthydroxyprolinausscheidung, die sich erst wieder 2 Wochen nach Absetzen des Medikamentes normalisierte. Die Umstellung auf die alternierende Therapie veränderte die Hydroxyprolinausscheidung in geringerem Maße (93).

Die alternierende Therapie vermindert den Stickstoffverlust und die Kaliumausscheidung soweit, daß sie beide kaum noch von den Werten bei unbehandelten Kontrollgruppen abweichen. Bei täglicher Glukokortikoidtherapie verstärken sich hingegen Stickstoffverluste und Kaliumausscheidung (5). Die Kalzium- und Glukoseausscheidung unterscheidet sich bei beiden Therapieverfahren nicht gravierend (175), wenn auch Bürgi (15) eine verringerte Kalziumausscheidung mit vermindertem Osteoporoserisiko für die alternierende Behandlung postuliert.

Die Hypertoniehäufigkeit verringert sich (145, 152). Dabei bildete sich auch eine steroidinduzierte Hypertonie

noch bei Prednisonmengen von 55 mg/48 Std. zurück, die sich bei der kontinuierlichen Therapie entwickelt hatte (145).

MacGregor (96) untersuchte bei verschiedenen Patienten, die wegen unterschiedlicher Erkrankungen mit Glukokortikoiden behandelt wurden, die zelluläre Immunität. Bei 7 Patienten war die Umstellung von der kontinuierlichen auf die alternierende Behandlung von einer vermehrten Reaktionsbereitschaft der zellulären Abwehr auf Antigene begleitet. 5 Patienten, die von Beginn an mit der alternierenden Therapie behandelt worden waren, zeigten keine Beeinträchtigung ihrer Abwehrfunktionen. Die Empfänglichkeit für Infektionen soll gleichzeitig vermindert sein, doch liegt hierüber noch keine genauere Untersuchung vor (5).

Die Abbildung 15 faßt noch einmal die Vorteile der alternierenden Behandlung mit Glukokortikoiden gegenüber der täglichen Hormontherapie zusammen.

#### 6.2.2. Auswirkungen der alternierenden Therapie auf die Grunderkrankungen

Die Steroidverabreichung an alternierenden Tagen hat sich bis heute bei einer Anzahl von Erkrankungen als durchführbar erwiesen.

Harter (60) behandelte mit guten Ergebnissen 58 Patienten im Alter von 12 - 77 Jahren, davon 33 mit Asthma bronchiale. In der Regel erhielten alle Patienten zunächst 4mal täglich 10 mg Prednison. Diese Medikation wurde nach 10 - 20 Tagen auf 20 - 40 mg Prednison in alternierendem Rhythmus umgestellt. Harter kam dabei zu dem Schluß, daß alle Patienten, die erfolgreich auf eine kontinuierliche Therapie mit 4 Steroidgaben pro Tag ansprachen, sich auch mit der alternierenden Therapie bei der gleichen Steroidmenge, bezogen auf 48 Stunden, behandeln ließen.

Vorteile einer alternierenden Behandlung mit Glukokortikoiden gegenüber der täglichen Hormontherapie

Geringere Störung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse

Geringere Häufigkeit von äußerlichen Cushing-Symptomen (Facies lunata, Striae)

Geringere katabole Wirkung

Geringere Wachstumshemmung während der Wachstumsphase

Geringere Hypertoniehäufigkeit

Geringere Beeinträchtigung des Immunsystems mit geringerer Anfälligkeit für Infektionen (?)

Geringere Störung der Glukosetoleranz (?)

Geringere Osteoporosehäufigkeit (?)

Abbildung 15

Soyka (152) beurteilt nach Behandlung von 9 Kindern mit nephrotischem Syndrom die Wirksamkeit der alternierenden Therapie auf das Grundleiden ebenfalls als positiv. 5 Kinder, die vorher täglich Glukokortikoide erhalten hatten, ließen auch unter der alternierenden Therapie eine Besserung mit Normalisierung der Laborwerte erkennen. Ebenso besserte sich der Zustand bei 2 Patienten, ohne daß sie vorher eine kontinuierliche Therapie erhalten hatten. Die Erfahrungen, die Fleisher (41) bei 10 Patienten mit dieser Behandlungsform machte, entsprechen diesem.

Newball (114) konnte an 8 Patienten mit Myasthenia gravis nachweisen, daß eine alternierende Prednisonbehandlung auch am steroidfreien Tag die Erkrankung beherrscht und zu keiner statistisch signifikanten Einschränkung der respiratorischen Funktion führt.

Szilágyi (160) behandelte 22 Patienten (Pemphigus und Pemphigoid) mit der alternierenden Therapie und stellte fest, daß die Ergebnisse denen der kontinuierlichen Therapie gleichkamen, ohne aber deren Nebenwirkungen aufzuweisen.

Ackerman (2) erzielte bei 6 Patienten mit einer Lupusnephritis mit Dosen von 100 - 200 mg/48 Std. Prednison gute Ergebnisse, ohne daß Cushing-Symptome auftraten. Nach 6 - 8 Monaten der Behandlung besserten sich die renalen Läsionen bei allen Patienten. Innerhalb dieser Zeit erholte sich auch die Nierenfunktion.

Die Behandlung der chronischen Polyarthrit, bei der Glukokortikoide ohnehin nur in besonders therapieresistenten Fällen herangezogen werden, ergibt mit der alternierenden Therapie weniger günstige Ergebnisse. Die Nebenwirkungen sind zwar auch hier geringer, doch bleibt diese Behandlungsweise deswegen häufig unbefriedigend, weil die Gelenkbeschwerden am steroidfreien Tag für die Patienten unerträglich

lich werden (50).

Insgesamt ist die alternierende Therapie für eine Anzahl von Erkrankungen auf Grund ihrer geringeren Nebenwirkungen bei gleicher Wirksamkeit der kontinuierlichen Therapie vorzuziehen. Dies gilt jedoch nicht für die chronische Polyarthrititis und andere Kollagenosen im akut entzündlichen Schub, während sie offensichtlich als Erhaltungstherapie des Lupus erythematoses Verwendung finden kann (2) (Abb. 16).

#### 6.2.3. Umstellung von kontinuierlicher auf alternierende Therapie

Die Vorteile der alternierenden Therapie lassen sich erst dann ausnutzen, wenn eine Glukokortikoidbehandlung über einige Wochen andauern muß (5). Zu Beginn der Kortikoidtherapie wird im allgemeinen die tägliche Hormonverabreichung gewählt, um das Krankheitsgeschehen schnell in den Griff zu bekommen bzw. Exazerbationen sofort wieder zu unterdrücken. Ist dies gelungen, so kann bei einer Reihe von Erkrankungen auf die alternierende Behandlung umgestellt werden. Andererseits liegen aber auch schon gute Erfahrungen mit einer von Anfang an alternierenden Therapie vor (5).

Die tägliche Steroiddosis wird in Abhängigkeit von den klinischen Befunden bei der Umstellung auf den umtägigen Behandlungsmodus bis zur Toleranzgrenze reduziert, und die Grenzdosis wird in einer einmaligen Morgendosis verabreicht. Nach einigen Tagen kann man den langsamen Wechsel zur alternierenden Therapie vollziehen. Hierfür sind verschiedene Schemata ausgearbeitet worden (Abb. 17), denn eine abrupte Umstellung bringt besonders nach langer kontinuierlicher Therapie für den steroidfreien Tag die Gefahr einer Nebennierenrindeninsuffizienz mit sich, hervorge-

Indikationen für die tägliche oder die alternierende  
Glukokortikoid-Therapie

Kontinuierliche Therapie:

Hochdosierte Akuttherapie (80 mg/Tag Prednison)

Leukämien und andere maligne Erkrankungen

Hämolytische Anämien

Chronische Polyarthrititis

Lupus erythematodes im akuten Schub

Polymyalgia rheumatica/Arteriitis temporalis u.a.

Alternierende Therapie (alle 48 Stunden):

Chronische Leberleiden

Morbus Boeck (Sarkoidose)

Lupus erythematodes als Erhaltungstherapie

Pemphigus/Pemphigoid

Myasthenia gravis

Nephrotisches Syndrom u. a.

Möglichkeiten der alternierenden Glukokortikoidtherapie  
und des Wechsels von der zirkadianen zur alternierenden  
Gabe

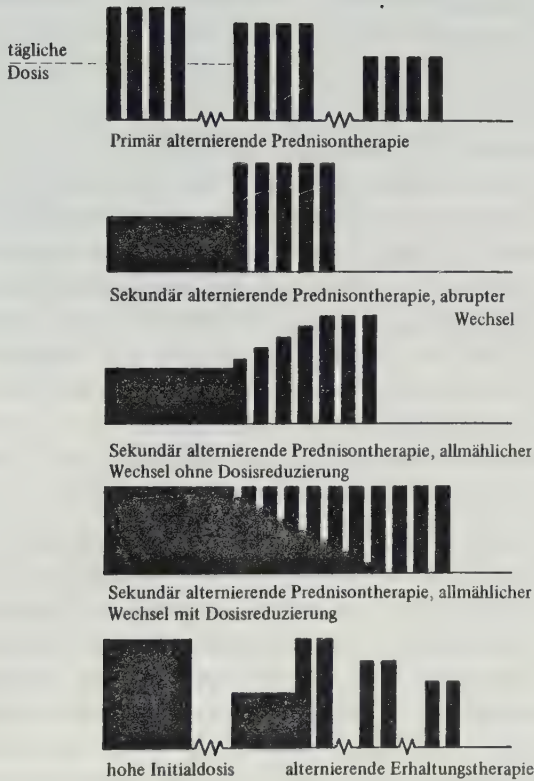


Abbildung 17

rufen durch die Suppression des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Regelkreises. Im Prinzip geht man dabei so vor, daß die Morgendosis an den ungeraden Tagen gesteigert, an den geraden, später steroidfreien Tagen aber bis auf Null reduziert wird. Im Idealfall sollte damit die jeden 2. Tag gegebene Dosis das Doppelte der ursprünglichen Tagesdosis betragen. Krankheitsbild und Therapieverlauf beeinflussen die Umstellung, die sich über mehrere Wochen hinziehen kann (5, 15).

Zur langfristigen alternierenden Therapie werden Prednison bzw. Prednisolon herangezogen, denn ihre kurze Halbwertszeit und Wirkungsdauer erlaubt eine genaue Steuerung der Behandlung. Vor allem bleibt aber bei diesen Medikamenten am steroidfreien Tag keine Hemmwirkung auf die Nebennierenrinde zurück. Triamzinolon, Dexamethason und Betamethason sind zwar auf Gewichtsbasis bezogen viel wirksamer und könnten damit niedriger dosiert werden, doch macht ihre längere Halbwertszeit sie für die alternierende Therapie ungeeignet. Nach Gabe von 30 mg Prednison erreicht der endogene Kortisolspiegel nach 36 Stunden wieder seinen Ausgangspunkt, bei Fluokortilon, Triamzinolon und Dexamethason in äquivalenten Mengen aber erst nach 36 - 78 Stunden (62).

Die Dosismengen für die alternierende Therapie sollten zu Beginn 160 mg/48 Std. Prednison nicht überschreiten. Ebenso ist für die Dauertherapie eine Menge unter 10 mg/48 Std. Prednison für die alternierende Therapie nicht mehr zu empfehlen, da diese Menge vor klinischen Exazerbationen nicht mehr schützen kann (62). Bei solch geringen Mengen, die ohnehin nur noch geringe Nebenwirkungen hervorrufen, sollte die tägliche zirkadiane Therapie mit einmaliger morgendlicher Glukokortikoidgabe angewandt werden, ebenso bei allen nicht durch die alternierende Therapie beherrschbaren Erkrankungen.

### 6.3. ACTH-Therapie

ACTH entwickelt seinen antiphlogistischen Effekt über seine stimulierende Wirkung auf die endogene Kortisolsekretion. Es greift ähnlich wie die Glukokortikoide, jedoch auf einer höheren Stufe, in den Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Regelkreis ein. Die Nebennierenrinde atrophiert dabei selbstverständlich nicht, sondern hypertrophiert eher. Das exogen zugeführte ACTH kann aber die endogene ACTH-Freisetzung hemmen (43). Andererseits soll bei wegen chronischer Polyarthrititis mit ACTH behandelten Patienten eine bessere endogene ACTH-Ausschüttung festzustellen sein als bei steroidbehandelten Patienten (15, 101). Im allgemeinen aber wird das Problem der posttherapeutisch drohenden Nebennierenrindeninsuffizienz nur verlagert.

Auf die Nebenwirkungen der ACTH-Therapie im Vergleich mit der Glukokortikoidtherapie wurde bereits eingegangen (Abb. 12; 5.). Sie werden besonders durch die von ACTH freigesetzten Androgene hervorgerufen und äußern sich typischerweise bei Frauen in Akne, Hirsutismus und Virilisation (164). Die Beeinflußbarkeit des Wachstums wird noch unterschiedlich beurteilt (5.5.).

Bei bestimmten Erkrankungen wie multipler Sklerose, Colitis ulcerosa und chronischer Polyarthrititis soll ACTH besser als die Glukokortikoide wirken (15, 167), jedoch liegen größere Untersuchungen auf diesem Gebiet noch nicht vor. Da ACTH kaum in Mengen gegeben werden kann, die mit denen von Glukokortikoiden vergleichbar sind, lassen sich auch die Therapieergebnisse häufig nur unvollkommen miteinander vergleichen. Deshalb bleiben wohl, bevor genauere Studien die Vorteile des ACTH bestätigen, die Glukokortikoide Mittel der Wahl in der Therapie. Sie sind leichter zu dosieren und lassen sich sowohl oral als auch parenteral zuführen,

während für ACTH nur die parenterale Verabreichung möglich ist. Die Indikation zur ACTH-Behandlung muß daher vorläufig noch mit Zurückhaltung gestellt werden.

#### 6.4. Absetzen der Glukokortikoidtherapie

In den meisten Fällen ist es zweckmäßig, eine Glukokortikoidtherapie nicht abrupt zu beenden. Dies gilt vor allem dann, wenn mit Steroiddosen oberhalb der kritischen Menge von 10 - 15 mg/Tag Prednison kontinuierlich über längere Zeit behandelt wurde. Hier ist fast immer mit einer iatrogenen Nebennierenrindeninsuffizienz zu rechnen.

Lange Zeit war man der Ansicht, daß eine ausschleichende ACTH-Gabe zur Wiederherstellung der normalen Nebennierenrindenfunktion günstig sei. Diese Auffassung ist jedoch heute verlassen, denn es gibt keine Anzeichen für eine beschleunigte Normalisierung der Regelkreisfunktion unter ACTH (23). Die abschließende ACTH-Gabe gilt sogar inzwischen als kontraindiziert, da sie zwar eine atrophiierte Nebennierenrinde wieder zu neuer Funktion zu stimulieren vermag, jedoch die Nebennierenrinde nach Abschluß der ACTH-Gaben ihre Funktion wieder einstellt, weil die eigentliche Ursache der Nebennierenrindeninsuffizienz, der endogene ACTH- und Releasing-Factor-Mangel, nicht behoben werden konnte. Nach tierexperimentellen Befunden verzögert ACTH daher die Normalisierung der Regelkreisfunktion.

Die ausschleichende Therapie mit immer geringeren Kortikoidmengen am Ende einer langdauernden Behandlung stellt auch eine Sicherungsvorkehrung bei möglichen Exazerbationen dar, um bei einem Wiederaufflammen des Grundleidens schnell eingreifen zu können.

Bei der ausschleichenden Therapie sollte nach Frahm (43) die Kortikoiddosis in Dreitagesperioden um 10 - 20 mg Prednison reduziert werden. Ist eine Menge von 10 mg er-

reicht, die in etwa den Grenzwert für die Hypophysenhemmung darstellt, sollte das Ausschleichen langsamer, etwa mit einer wöchentlichen Reduzierung um 2,5 mg Prednison vorgenommen werden. Der Anstieg des Plasmakortisols ist zwischen 10 und 7,5 mg/Tag Prednison besonders stark (109).

Ein Problem eigener Art stellen beim Absetzen der Medikation psychische Störungen wie Steroidpsychosen und, verursacht durch die oft als subjektiv angenehm empfundene euphorisierende Steroidwirkung, eine psychische Abhängigkeit dar (43, 82, 108). Die bei dem Absetzen der Therapie entstehenden Mißempfindungen können dann unter Umständen als ein Wiederaufflammen des Grundleidens fehlgedeutet werden.

## 7. Schluß

### 7.1. Überlegungen vor Beginn einer Glukokortikoidtherapie

Vor Beginn einer Therapie mit Glukokortikoiden sind eine Reihe von Überlegungen anzustellen, um den größten Therapieerfolg mit den geringsten Nebenwirkungen zu erreichen (Abb. 18).

Glukokortikoide als stark wirkende Therapeutika sollten stets nur dann angewandt werden, wenn dies unbedingt notwendig ist und alle anderen Therapiemöglichkeiten erschöpft sind.

Von der zu erwartenden Dauer einer Therapie hängt es ab, welche Therapieform genutzt werden kann. Für eine nur kurz dauernde Behandlung ist diese Frage nicht so erheblich wie für die Langzeittherapie einer chronischen Erkrankung. In der Dauertherapie verringert die alternierende Verabreichung der Glukokortikoide eine Anzahl von Nebenwirkungen. Deshalb sollte bei einer längerdauernden Behandlung die alternierende Therapieform oder, wenn dies nicht möglich und eine tägliche Hormondosis unumgänglich ist, der zirkadiane Therapiemodus gewählt werden mit einer einzigen morgendlichen Steroiddosis, um unerwünschte Nebenwirkungen hintanzuhalten.

Größte Vorsicht ist geboten, wenn ein Patient schon vor Aufnahme einer Behandlung Symptome zeigt, wie sie auch als Nebenwirkungen unter der Kortikosteroidtherapie auftreten können. Hier ist die Indikation zur Kortikoidanwendung besonders streng zu stellen. Läßt sich die Verabreichung auch nach weiterer Prüfung nicht umgehen, so muß die gerade therapeutisch notwendige niedrigste Dosis ermittelt werden. Dabei sollten die Vorteile der verschiedenen Therapiemodi ausgenutzt werden.

Zur therapeutischen Anwendung kommen meist nur die kurz wirksamen Glukokortikoide wie Prednison und Prednisolon.

Überlegungen vor einer pharmakologischen  
Glukokortikoidtherapie

1. Wie schwer ist die vorliegende Erkrankung?
2. Wie lange wird eine Therapie notwendig werden?
3. Was ist die zu erwartende notwendige Steroiddosis?
4. Besteht eine Prädisposition zu einer der bekannten Komplikationen der Glukokortikoid-Therapie?

Osteoporose

Gastrointestinale Ulzera

Diabetes mellitus

Tuberkulose oder andere chronische Infektionen

Hypertonie und Angina pectoris, kardiovaskuläre Erkrankungen

Neigung zu Psychosen

5. Welches Glukokortikoid soll verwendet werden?
6. Ist eine kombinierte Therapie mit Glukokortikoiden und Zytostatika (z. B. Azathioprin, Methotrexat) sinnvoll?
7. Wurden andere therapeutische Möglichkeiten ausgenutzt?

Abbildung 18

Sie greifen noch am wenigsten in den Regelmechanismus der physiologischen Kortikosteroide ein, vor allem dann, wenn sie dem natürlichen Rhythmus der Kortisolsekretion entsprechend angewandt werden. Die Anfangsdosierung wird höher angesetzt, um schnell einen therapeutischen Erfolg zu erzielen. Ist dann die Erkrankung erst einmal unter Kontrolle, so ist meist eine niedrige, von nicht so großen Nebenwirkungen begleitete Erhaltungstherapie möglich (Abb. 19). Langwirkende Depotglukokortikoide werden nur in Ausnahmefällen unter besonderen Indikationen verwandt, denn sie sind nicht steuerbar und können deshalb unberechenbare Nebenwirkungen haben.

Für einige Erkrankungen stellt sich die Frage einer kombinierten Anwendung von Glukokortikoiden und Immunsuppressiva. Bei der Wegenerschen Granulomatose sind die Ergebnisse unter der kombinierten Behandlung deutlich verbessert, während diese Therapieform für den Lupus erythematoses nicht unbedingt Vorteile ergibt. Zytostatika ermöglichen für die steroidrefraktäre Dermatomyositis noch gute Verläufe. Die Arteriitis temporalis scheint hingegen auf Zytostatika nicht zu reagieren.

In jedem Fall gilt jedoch für diese Erkrankungen, daß bei Versagen der alleinigen Glukokortikoidtherapie auch die Anwendung von Zytostatika in kombinierter Therapie in Erwägung gezogen werden sollte.

## 7.2. Zusammenfassung

Durch Modifikationen am Kohlenstoffskelett der Kortikoide wurden Kortisolabkömmlinge mit rein glukokortikoider und rein mineralokortikoider Partialwirkung entwickelt.

In der pharmakologischen Therapie werden Derivate mit glukokortikoider Wirkung verwandt, mit denen sich anti-

# Anfangs- und Unterhaltungsdosis bei der Glukokortikoidlangzeittherapie

| Trivialnamen           | Äquivalenz-<br>dosis (mg/Tag) | Entzündungshemmende<br>Wirkung | Anfangsdosis<br>(mg/Tag) | Unterhaltungs-<br>dosis (mg/Tag) |
|------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------|----------------------------------|
| Kortison               | 25                            | 1                              | 200 - 300                | 50 - 100                         |
| Prednisolon            | 5                             | 3 - 5                          | 40 - 60                  | 10 - 20                          |
| Methyl-<br>prednisolon | 4                             | 3 - 5                          | 32 - 48                  | 8 - 24                           |
| Trianzinolon           | 4                             | 3 - 5                          | 32 - 48                  | 8 - 24                           |
| Paramethason           | 2                             | 10                             | 10 - 16                  | 4 - 8                            |
| Dexamethason           | 0,75                          | 25 - 35                        | 4 - 8                    | 1,5 - 3                          |
| Betamethason           | 0,75                          | 25 - 35                        | 4 - 8                    | 1,5 - 3                          |

Abbildung 19

phlogistische und immunsuppressive Effekte erzielen lassen.

Glukokortikoide in Mengen über 40 - 50 mg/Tag Prednison greifen in das Gefüge der Immunkomplexerkrankungen ein, wobei die Synthese von Antikörpern sowie immunaktiven Lymphozyten verringert wird und die entzündlichen Reaktionen im Gewebe herangesetzt werden.

Die Kollagenosen stellen ein Anwendungsgebiet der Glukokortikoidtherapie dar. Sie wird dabei z. T. mit Zytostatika kombiniert.

Die Nebenwirkungen der Glukokortikoide lassen sich durch verschiedene Therapieschemata vermindern, ohne daß die Grunderkrankungen geringer beeinflußt werden.

## 8. Literaturverzeichnis

1. ACKERMAN, G. L., C. M. NOLAN: Adrenocortical responsiveness after alternate-day corticosteroid therapy. In: New England Journal of Medicine 278 (1968), S. 405 - 409.
2. ACKERMAN, G. L.: Alternate-day steroid therapy in lupus nephritis. In: Annals of Internal Medicine 72 (1970), S. 511 - 519.
3. ALAVI, I. A., B. K. SHARMA, V. K. G. PILLAY: Steroid-induced diabetic ketoacidosis. In: American Journal of Medical Sciences 262 (1971), S. 15 - 23.
4. ARNETT, F. C., J. C. WHELTON, T. M. ZIZIC, M. B. STEVENS: Methotrexate therapy in polymyositis. In: Annals of the Rheumatic Diseases 32 (1973), S. 536 - 546.
5. AXELROD, L.: Glucocorticoid therapy. In: Medicine (Baltimore) 55 (1976), S. 39 - 65.
6. BANDILLA, K., D. BERG, A. HORSCH, E. M. LEMMEL, D. MAAS, K. L. SCHMIDT, A. SCHULZ: Gibt es eine spezifische Therapie für die verschiedenen Kollagenerkrankungen? In: Medizinische Welt 26 (1975), S. 2286 - 2292.
7. BARNETT, A. J.: Scleroderma. Progressive systemic sclerosis. Springfield 1974.
8. BAZINET, P., G. A. MARIN: Malabsorption in systemic lupus erythematosus. In: American Journal of Digestive Diseases 16 (1971), S. 460 - 466.
9. BECKMANN, R., E. R. G. FREUND-MÖLBERT, U.-P. KETELSEN: Lokale Skelettmuskelschädigung beim Kinde nach Injektion von fluorhaltigem Corticoid. In: Pathologia Europaea 5 (1970), S. 80 - 96.

10. BECKMANN, R., R. JANTOFSON, U.-P. KETELSEN, W.-D. KLOKE, E. FREUND-MÖLBERT: Ultrastrukturelle Befunde bei experimenteller Cortison-Myopathie und lokalisierter Muskelschädigung nach Triamcinolon-Injektion beim Kinde. In: Monatsschrift für Kinderheilkunde 118 (1970), S. 410 - 417.
11. BENNAHUM, D. A., R. P. MESSNER, J. D. SHOOP: Brain scan findings in central nervous system involvement by lupus erythematosus. In: Annals of Internal Medicine 81 (1974), S. 763 - 765.
12. BERGSTEIN, J. M., C. WIENS, A. J. FISH, R. L. VERNIER, A. MICHAEL: Avascular necrosis of bone in systemic lupus erythematosus. In: Journal of Pediatrics 85 (1974), S. 31 - 35.
13. BETHGE, H.: Die steroidinduzierte Nebennierenrindenunterfunktion. In: Klinische Wochenschrift 48 (1970), S. 317 - 332.
14. BETHGE, H.: Praktische Durchführung der Corticoid-Therapie. In: Der Internist 13 (1972), S. 270 - 275.
15. BÜRGI, H.: Neue Aspekte der Kortikosteroidtherapie. In: Therapeutische Umschau 31 (1974), S. 817 - 822.
16. CAMP, A. V., D. J. LANE, A. G. MOWAT: Dermatomyositis with parenchymal lung involvement. In: British Medical Journal 1 (1972), S. 155 - 156.
17. CAPIZZI, R. L., J. R. BERTINO: Methotrexate therapy of Wegener's granulomatosis. In: Annals of Internal Medicine 74 (1971), S. 74 - 79.
18. CARLOW, T. J., J. S. GLASER: Pseudotumor cerebri syndrome in systemic lupus erythematosus. In: Journal of the American Medical Association 228 (1974), S. 197 - 200.
19. CASSAN, S. M., D. T. COLES, E. G. HARRISON: The concept of limited forms of Wegener's granulomatosis. In: American Journal of Medicine 49 (1970), S. 366 - 379.

20. CASSILETH, P. A., A. R. MYERS: Erythroid aplasia in systemic lupus erythematosus. In: American Journal of Medicine 55 (1973), S. 706 - 710.
21. CHAMBERLAIN, M. A., J. KEENAN: The effect of low doses of prednisolone compared with placebo on function and on the hypothalamic pituitary adrenal axis in patients. In: Rheumatology and Rehabilitation 15 (1976), S. 17 - 23.
22. CHRETIEN, J. H., V. F. GARAGUSI: Corticosteroid effect on phagocytosis and NBT reduction by human polymorphonuclear neutrophils. In: Journal of Reticuloendothelial Society 11 (1972), S. 358 - 367.
23. CHRISTY, N. P.: Iatrogenic Cushing's syndrome. In: The human adrenal cortex. Hrsg. v. CHRISTY, N.P.. New York 1971. S. 395 - 425.
24. COLLINS, J. V., D. Tong, R. G. BUCKNALL, A. P. WARIN: Cryptococcal meningitis as a complication of systemic lupus erythematosus treated with systemic corticosteroids. In: Postgraduate Medical Journal 48 (1972), S. 52 - 55.
25. COUTU, R. E., M. KLEIN, S. LESSELL, E. FRIEDMAN, G. L. SNIDER: Limited form of Wegener's granulomatosis. Eye involvement as a major sign. In: Journal of the American Medical Association 233 (1975), S. 868 - 871.
26. DEICHER, H.: Immunsuppressive Therapie bei Lupus erythematoses visceralis. In: Monatsschrift für Kinderheilkunde 120 (1972), S. 215 - 217.
27. DEICHER, H.: Empfehlungen zur immunsuppressiven Therapie beim Lupus erythematoses visceralis. In: Monatsschrift für Kinderheilkunde 120 (1972), S. 249 - 251.
28. DELANEY, J. F.: Psychologic and neurologic manifestations of systemic Wegener's granulomatosis.

- In: Psychosomatics 14 (1973), S. 341 - 343.
29. DILLARD, M. G., R. L. TILLMAN, C. C. SAMPSON:  
Lupus nephritis. Correlation between clinical  
course and presence of electron-dense deposits.  
In: Laboratory Investigation 32 (1975), S. 261 - 269.
30. DIPPY, J. E.: Steroid-induced bilateral femoral  
head ischaemic necrosis. In: Proceedings of the  
Royal Society of Medicine 67 (1974), S. 465.
31. DONADIO, J. V., K. E. HOLLEY, R. D. WAGONER,  
R. H. FERGUSON, F. C. McDUFFIE: Treatment of  
lupus nephritis with prednisone and combined  
prednisone and azathioprine. In: Annals of Internal  
Medicine 77 (1972), S. 829 - 835.
32. DONADIO, J. V., K. E. HOLLEY, R. D. WAGONER,  
R. H. FERGUSON, F. C. McDUFFIE: Further Observations  
on the treatment of lupus nephritis with prednisone  
and combined prednisone and azathioprine. In:  
Arthritis and Rheumatism 17 (1974), S. 573 - 581.
33. DUBOIS, E. L.: Lupus erythematosus. 2. Auflage.  
Los Angeles 1974.
34. DUCK, H.-J., M. ROSENKRANZ, R. ROGOS: Die  
immunsuppressive Therapie der Wegenerschen  
Granulomatose. In: Zeitschrift für die gesamte  
Innere Medizin und ihre Grenzgebiete 26 (1971),  
S. 639 - 644.
35. EPSTEIN, W. V., H. GRAUSZ: Favorable outcome in  
diffuse proliferative glomerulonephritis of systemic  
lupus erythematosus. In: Arthritis and Rheumatism  
17 (1974), S. 129 - 142.
36. ELDERS, M. J., B. S. WINGFIELD, M. L. McNATT,  
J. S. CLARKE, E. R. HUGHES: Glucocorticoid therapy  
in children. Effect on somatomedin secretion. In:  
American Journal of Diseases of Children 129 (1975),  
S. 1393 - 1396.

37. FAUCHALD, P., O. RYGVOLD, G. ØYSTESE: Temporal arteritis and polymyalgia rheumatica. In: Annals of Internal Medicine 77 (1972), S. 845 - 852.
38. FEDERLIN, K.: Immunpathologie des Lupus erythematodes visceralis. Vortrag auf der Medica '76 am 11.11.1976 in Düsseldorf. Veröffentlichung in Vorbereitung.
39. FERGUSON, W. W., H. S. WARREN, S. L. WANGENSTEEN: Lysosomal stabilization by glucocorticoids. In: Surgical Forum 24 (1973), S. 64 - 66.
40. FISCHER, M., P. S. MITROU, G. MITROU, S. SPERNAU: Klassifikation und immunsuppressive Behandlung des Lupus erythematodes visceralis. In: Deutsche Medizinische Wochenschrift 100 (1975), S. 2591 - 2598.
41. FLEISHER, D. S.: Pituitary-adrenal responsiveness after corticosteroid therapy in nephrotic children. In: Journal of Pediatrics 70 (1967), S. 54 - 59.
42. FOLB, P. I., J. R. TROUNCE: Immunological aspects of candida infection complicating steroid and immunosuppressive drug therapy. In: The Lancet 2 (1970), S. 1112 - 1114.
43. FRAHM, H.: Kortikosteroidtherapie nichtendokriner Erkrankungen. In: Praktische Endokrinologie. Hrsg. v. JORES, A., H., NOWAKOWSKI. 4. Auflage. Stuttgart 1976. S. 344 - 379.
44. FRIEDMANN, P. S.: Juvenile Dermatomyositis. In: Proceedings of the Royal Society of Medicine 66 (1973), S. 624.
45. FRIES, J. F., G. C. SHARP, H. O. McDEVITT, H. R. HOLMAN: Cyclophosphamid therapy in systemic lupus erythematosis and polymyositis. In: Arthritis and Rheumatism 16 (1973), S. 154 - 162.
46. FUKUNAGA, T., Y. NOSAKA: Effects of prolonged use of

- adrenocortical hormones on the tonsils in children. In: Kumamoto Medical Journal 28 (1975), S. 53 - 59.
47. FULLER, T., N. OLSEN, A. BLOCK, J. CADE: Wegener's granulomatosis: Treatment with heparin in addition to azathioprine and corticosteroids. In: Nephron 9 (1972), S. 225 - 234.
48. GALLAGHER, J. C., J. AARON, A. HORSMAN, R. WILKINSON, B. E. C. NORDIN: Corticosteroid osteoporosis. In: Clinics in Endocrinology and Metabolism 2 (1973), S. 355 - 368.
49. GAMBLE, W. S.: Hypercalcemia in hyperparathyroidism. In: New York State Journal of Medicine 70 (1970), S. 427 - 429.
50. GIFFORD, R. H.: Corticosteroid therapy for rheumatoid arthritis. In: Medical Clinics of North America 57 (1973), S. 1179 - 1190.
51. GOLTERMAN-HARDENBERG, J. C., A. M. van LEEUWEN: Effect of daily glucocorticoid treatment on arterial pressure and plasma volume in man. In: Netherlands Journal of Medicine 18 (1975), S. 94 - 105.
52. GOSSMANN, H.: Kortikotherapie bei Arteriitis cranialis? In: Münchener Medizinische Wochenschrift 111 (1969), S. 2243.
53. GOTZEN, R., T. DISSMANN, F. W. LOHMANN, M. MOLZAHN, J. KALINKE: Blutvolumen und Kreislaufmechanik bei der arteriellen Hypertonie des Cushing-Syndroms. In: Klinische Wochenschrift 49 (1971), S. 19 - 23.
54. GRANT, S. D., P. M. FORSHAM, V. C. di RAIMONDO: Suppression of 17-hydroxycorticosteroids in plasma and urine by single and divided doses of triamcinolone. In: New England Journal of Medicine 273 (1965), S. 1115 - 1118.
55. GULLBERG, R., A. ELMAN: Posterior subcapsular cataract

- in rheumatoid arthritis patients after long-term, low-dosage paramethasone therapy. In: Scandinavian Journal of Rheumatology 2 (1973), S. 113 - 118.
56. GÜNTHER, R., A. BOROS: Kollagenosen. Zur Klinik und Therapie des Lupus erythematodes disseminatus, der progressiven Sklerodermie und der Dermatomyositis. In: Hippokrates 40 (1969), S. 626 - 634.
57. HACKETT, E. R., R. D. MARTINEZ, P. F. LARSON, R. M. PADDISON: Optic neuritis in systemic lupus erythematosus. In: Archives of Neurology 31 (1974), S. 9 - 11.
58. HAHN, B. H., M. K. BAGNY, T. R. HAMILTON, C. K. OSTERLAND: Comparison of therapeutic and immunosuppressive effects of azathioprine, prednisolone and combined therapy in NZB/NZW mice. In: Arthritis and Rheumatism 16 (1973), S. 163 - 170.
59. HAHN, B. H., O. S. KANTOR, C. K. OSTERLAND: Azathioprine plus prednisone compared with prednisone alone in the treatment of systemic lupus erythematosus. In: Annals of Internal Medicine 83 (1975), S. 597 - 605.
60. HARTER, J. G., W. J. REDDY, G. W. THORN: Studies on intermittent corticosteroid dosage regimen. In: New England Journal of Medicine 269 (1963), S. 591 - 596.
61. HASERT, K.: Zur Klinik und Therapie der Dermatomyositis. In: Zeitschrift für die gesamte Innere Medizin und ihre Grenzgebiete 25 (1970), S. 272 - 277.
62. HAUSTEIN, U.-F., I. TAUSCH, H. BARTHELMES, H. ALBRECHT-NEBE: Zur alternierenden Prednisolontherapie von Dermatosen einschließlich Autoimmunerkrankungen. In: Das Deutsche Gesundheitswesen 29 (1974), S. 2239 - 2244.

63. HILL, R. H., W. S. WOOD: Juvenile dermatomyositis.  
In: Journal of the Canadian Medical Association  
103 (1970), S. 1152 - 1156.
64. HOIGNÉ, R., U. LATSCHA, M. MUMMENTHALER, P. NIESEL,  
J. LAISSUE: Arteriitis temporalis oder  
Riesenzellararteriitis. In: Schweizerische Medizinische  
Wochenschrift 99 (1969), S. 392 - 397.
65. HÜBENER, H. J., W. H. STAIB: Biochemie der  
Nebennierenrinden-Hormone. Stuttgart 1965.
66. HUDGSON, P.: Polymyositis. In: Practitioner 216  
(1976), S. 394 - 399.
67. IPPEN, H., H. A. BERNECKER: Corticoid-Externa.  
In: Deutsche Medizinische Wochenschrift 101 (1976),  
S. 1263 - 1267.
68. ISRAEL, H. L., A. S. PATCHEFSKY: Treatment of  
Wegener's granulomatosis of lung. In: American Journal  
of Medicine 58 (1975), S. 671 - 673.
69. JABLONSKA, S.: Scleroderma and pseudoscleroderma.  
2. englische Auflage. Warschau 1975.
70. JENNY, M.: Die Beziehungen zwischen Hypophysen- und  
Nebennierenrindenfunktion. Basel 1970.
71. JENSEN, G., B. SIGURD: Systemic lupus erythematosus  
and acute myocardial infarction. In: Chest 64 (1973),  
S. 653 - 654.
72. JESSERER, H.: "Nebenwirkungen" der Cortisontherapie.  
In: Acta Medica Austriaca 2 (1975), S. 113 - 116.
73. JOVIČIĆ, B.: Zur Problematik des Steroidulkus. In:  
Wiener klinische Wochenschrift 85 (1973),  
S. 272 - 275.
74. KAISER, H.: Unterschiedliche diabetogene Wirkung der  
Glukokortikoide? In: Deutsche Medizinische  
Wochenschrift 96 (1971), S. 1482.
75. KAISER, H.: Wachstumsstörungen unter  
Corticosteroidbehandlung. In: Medizinische Klinik 67  
(1972), S. 557 - 558.

76. KAISER, H., W. HOCHHEUSER: Nil nocere!  
Kortikoid-Myopathie. In: Münchener Medizinische  
Wochenschrift 114 (1972), S. 269 - 278.
77. KAISER, H.: 25 Jahre Cortison: Was bleibt? In:  
Scripta Medica Merck 6 (1973).
78. KAISER, H.: Polymyalgia rheumatica. In:  
Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für  
Rheumatologie. Beihefte zur Zeitschrift für  
Rheumaforschung 3 (1974), S. 77 - 80.
79. KAISER, H.: Cortison-Myopathie. In: Verhandlungen  
der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie,  
Band 3 zur Zeitschrift für Rheumatologie 33 (1974),  
Supplement 3, S. 269 - 274.
80. KECZKES, K.: Wegener's granulomatosis. Combined  
therapy with low-dosage systemic corticosteroids,  
azathioprine and cyclophosphamide in three patients.  
In: British Journal of Dermatology 94 (1976),  
S. 391 - 399.
81. KEEFFE, E. B., E. J. BARDANA, R. J. HARBECK,  
B. PIROFSKY, R. J. CARR: Lupus meningitis. In:  
Annals of Internal Medicine 80 (1974), S. 58 - 60
82. KIMBALL, C. P.: Psychological dependency on steroids?  
In: Annals of Internal Medicine 75 (1971),  
S. 111 - 113.
83. KIRSNER, A. B., J. G. DILLER, R. P. SHEON: Systemic  
lupus erythematosus with cutaneous ulceration. In:  
Journal of the American Medical Association 217  
(1971), S. 821 - 823.
84. KLEMM, D.: Kollagenkrankheiten. In: Medizinische  
Klinik 64 (1969), S. 1065 - 1068.
85. KLEMPERER, R., A. D. POLLACK, G. BAEHR: Diffuse  
collagen disease. In: Journal of the American Medical  
Association 119 (1942), S. 331 - 332.
86. KLEMPERER, P.: The concept of collagen diseases. In:  
American Journal of Pathology 26 (1950), S. 505 - 519.

87. KORTING, G. W.: Über einige Wesensunterschiede von Sklerodermie, Dermatomyositis und Lupus erythematodes acutus und die darauf basierende differente Therapie. In: Deutsche Medizinische Wochenschrift 92 (1967), S. 281 - 288.
88. KÜSTNER, W., P. LÜBBERS, H. UTHGENANNT, F. WEGENER: Die Wegenersche Granulomatose. Diagnostische Probleme und klinischer Verlauf unter immunsuppressiver Therapie. In: Schweizerische Medizinische Wochenschrift 101 (1971), S. 1137 - 1142.
89. LEONHARDT, P., J. ZOCHERT: Dreijährige Verlaufsbeobachtung eines Falles von Wegenerscher Granulomatose. In: Zeitschrift für Erkrankungen der Atmungsorgane 140 (1974), S. 16 - 24.
90. LEVY, A. L., T. A. WALDMANN: The effect of hydrocortisone on immunoglobulin metabolism. In: Journal of Clinical Investigation 49 (1970), S. 1679 - 1684.
91. LEWIS, G. P., W. J. JUSKO, C. W. BURKE, L. GRAVES: Prednisone side-effects and serum-protein levels. In: The Lancet 2 (1971), S. 778 - 780.
92. LEWIS, J. G.: Wegener's granulomatosis. In: Proceedings of the Royal Society of Medicine 64 (1971), S. 808.
93. LIAKAKOS, D., P. VLACHOS, C. ANNOUSSAKIS, N. L. DOULAS: Urinary hydroxyproline values following continuous and intermittent administration of prednisolone in children. In: Helvetica Paediatrica Acta 30 (1975), S. 495 - 498.
94. LIANG, G. C., P. A. SIMKIN, G. G. HUNDER, K. R. WILSKÉ, L. A. HEALEY: Familial aggregation of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. In: Arthritis and Rheumatism 17 (1974), S. 19 - 24.
95. LORENZEN, I.: Glucocorticoids in the connective tissue diseases. In: Acta Medica Scandinavica, Supplement 500 (1969), S. 29 - 33.

96. MacGREGOR, R. R., J. N. SHEAGREN, M. B. LIPSETT, S. M. WOLFF: Alternate-day prednisone therapy. Evaluation of delayed hypersensitivity responses, control of disease and steroid side effects. In: New England Journal of Medicine 280 (1969), S. 1427 - 1431.
97. MACKAY, I. R.: Chronic lupus erythematosus. Observation on long-term survivors of "suppressive" therapy of lupus nephritis with prednisolone. In: Perspectives in Nephrology and Hypertension 1PT2 (1973), S. 1211 - 1217.
98. MAGNENAT, G., S. CRUCHAUD, B. RUEDI: Incidences hypophyso-surrénaliennes de la corticothérapie prolongée à faibles doses chez les asthmatiques. In: Schweizerische Medizinische Wochenschrift 102 (1972), S. 804 - 809.
99. MAHER, J. F., G. E. SCHREINER: Treatment of lupus nephritis with azathioprine. In: Archives of Internal Medicine 125 (1970), S. 293 - 298.
100. MALAVIYA, A. N., A. MANY, R. S. SCHWARTZ: Treatment of dermatomyositis with methotrexate. In: The Lancet 2 (1968), S. 485 - 488.
101. MALONE, D. N. S., J. A. STRONG: The present status of corticotrophin therapy. In: Practitioner 208 (1972), S. 329 - 337.
102. MARTIN, P. D.: Wegener's granulomatosis. In: New Zealand Medical Journal 79 (1974), S. 965 - 969.
103. MECHLER, F.: Changing electromyographic findings during the chronic course of polymyositis. In: Journal of the Neurological Sciences 23 (1974), S. 237 - 242.
104. MEDAU, H.-J.: Glukokortikoid-Therapie in der Inneren Medizin (Teil I und Teil II). In: Medizinische Welt 24 (1973), S. 1427 - 1430, S. 1589 - 1593.

105. MELLINGER, R. C.: Use of corticosteroids in the treatment of collagen diseases. In: Modern Treatment 3 (1966), S. 1312 - 1324.
106. MENNINGER, H., N. SULTAN, R. MÜLLER: Zur Klinik der Wegenerschen Granulomatose. In: Münchener Medizinische Wochenschrift 114 (1972), S. 1646 - 1650.
107. METZGER, A. L., A. BOHAN, L. S. GOLDBERG, R. BLUESTONE, C. M. PEARSON: Polymyositis and dermatomyositis: Combined methotrexate and corticosteroid therapy. In: Annals of Internal Medicine 81 (1974), S. 182 - 189.
108. MORGAN, H. G., J. BOULNOIS, C. BURNS-COX: Addiction to prednisone. In: British Medical Journal 2 (1973), S. 93 - 94.
109. MORRIS, H. G., J. R. JORGENSEN: Recovery of endogenous pituitary-adrenal function in corticosteroid-treated children. In: Journal of Pediatrics 79 (1971), S. 480 - 488.
110. MÜNZENBERG, K. J.: Diagnose und Differentialdiagnose der Altersosteoporose. In: Deutsche Medizinische Wochenschrift 102 (1977), S. 871 - 874.
111. MUSER, D. R.: Systemic lupus erythematosus. A cause of "Medical Peritonitis". In: American Journal of Surgery 124 (1972), S. 368 - 371.
112. NELLIUS, D., R. STIEGLITZ, R. KLATT: Immunsuppressive Therapie der Wegenerschen Granulomatose. In: Das Deutsche Gesundheitswesen 27 (1972), S. 1255 - 1257.
113. NEUMAN, M.: Corticotherapie par les glucocorticoïdes. In: Médecine et Hygiène 27 (1969), S. 155 - 164.
114. NEWBALL, H. H., S. A. BRAHIM: Effects of alternate-day prednisone therapy on respiratory function in myasthenia gravis. In: Thorax 31 (1976), S. 410 - 413.
115. NICHOLS, T., C. A. NUGENT, F. H. TYLER: Diurnal variation in suppression of adrenal function by

- glucocorticoids. In: Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 25 (1965), S. 343 - 349.
116. NORMAN, A. P., S. S. SANDERS: A study of the effect of corticotrophin on skeletal maturation and linear growth on six patients with severe asthma. In: Scandinavian Journal of Respiratory Diseases, Supplement 68 (1969), S. 49 - 57.
117. NUKI, G., W. W. DOWNIE: Corticosteroid-induced suppression of the cerebro-hypothalamo-pituitary-adrenal axis. In: Modern Trends in Rheumatology 2 (1971), S. 199 - 239.
118. O'FLAHERTY, J. T., P. R. CRADDOCK, H. S. JACOB: Mechanism of anti-complementary activity of corticosteroids in vivo: possible relevance in endotoxin shock. In: Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine 154 (1977), S. 206 - 209.
119. OLSEN, G. N., E. W. SWENSON: Polymyositis and interstitial lung disease. In: American Review of Respiratory Diseases 105 (1972), S. 611 - 617.
120. PANTELAKIS, S. N., C. A. SINANIOTIS, S. SBIRAKIS, D. IKKOS, S. A. DOXIADIS: Night and day growth hormone levels during treatment with corticosteroids and corticotrophin. In: Archives of Diseases in Childhood 47 (1972), S. 605 - 608.
121. PAULSEN, S., T. O. IVERSEN: Rheumatic polymyalgia. In: Acta Rheumatologica Scandinavica 17 (1971), S. 165 - 168.
122. PEERMOHAMED, A. R., J. SHAFAR: Sustained azathioprine-induced remission in Wegener's granulomatosis. In: British Medical Journal 4 (1969), S. 600 - 601.
123. PENN, A. S., D. L. SCHOTLAND, L. P. ROWLAND: Immunology of muscle disease. In: Research Publications of the Association for Research in Nervous and Mental Disease 49 (1971), S. 215 - 240.

124. PETERSON, R. E.: Adrenocortical steroid metabolism and adrenal cortical function in liver disease.  
In: Journal of Clinical Investigation 39 (1960), S. 320 - 331.
125. PFEIFER, U., R. JUCHEMS: Wegenersche Granulomatose: Klinischer Verlauf und pathologisch-anatomische Befunde unter Corticosteroidbehandlung.  
In: Klinische Wochenschrift 45 (1967), S. 839 - 845.
126. PIRSIG, W., H. FRAHM, W. LERCHE: Verlauf einer Wegenerschen Granulomatose unter Kortikosteroid-Imurek-Therapie. In: Medizinische Welt 23 (1972), S. 1144 - 1148.
127. -: Polymyositis and dermatomyositis. In: Journal of the American Medical Association 224 (1973), S. 717 - 719.
128. QUANTE, M.: Die kombinierte Behandlung der Wegenerschen Granulomatose mit Cortison und Immunsuppressiva. In: Therapie der Gegenwart 114 (1975), S. 1392 - 1402.
129. RAFII, M.-R., C. BETOW: Wegenersche Granulomatose. Beitrag zu Diagnostik, Therapie und Verlauf.  
In: Fortschritte der Medizin 92 (1974), S. 1361 - 1365.
130. RAITT, J. W.: Wegener's granulomatosis: treatment with cytotoxic agents and adrenocorticoids. In: Annals of Internal Medicine 74 (1971), S. 344 - 356.
131. RAO, P. S., H. W. LIPOW: Growth retardation in steroid dependent asthma corrected by corticotrophin (ACTH). In: Clinical Pediatrics 11 (1972), S. 93 - 97.
132. REINISCH, G.: Gibt es ein Glaukom als Folge einer allgemeinen Anwendung der Kortikoide? In: Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde 154 (1969), S. 174 - 183.

133. ROBACK, S. A., R. C. HERDMAN, J. HOYER, R. A. GOOD:  
Wegener's granulomatosis in a child. In: American  
Journal of Diseases of Children 118 (1969),  
S. 608 - 614.
134. ROGGE, C. W. L.: Necrosis of the femoral head  
occurring in association with corticosteroid  
medication. In: Archivum Chirurgicum Neerlandicum  
24 (1972), S. 151 - 163.
135. RØRDAM, P., L. A. HANSEN: Wegener's granulomatosis.  
In: Danish Medical Bulletin 18 (1971), S. 43 - 46.
136. ROSE, A. L.: Childhood polymyositis. In: American  
Journal of Diseases of Children 127 (1974),  
S. 518 - 522.
137. ROVENSKÝ, J., J. ŠVEYCAR, J. PEČÁREK, D. ZITNAN,  
O. HAJZOK, L. CEBEKAUER: Correlation between the  
results of the migration inhibitory factor  
production test with DNA and the severity of the  
disease in the systemic lupus erythematosus patients.  
In: Zeitschrift für Immunitätsforschung und experi-  
mentelle klinische Immunologie 150 (1975),  
S. 24 - 30.
138. SANDRITTER, W., G. BENEKE: Allgemeine Pathologie.  
Stuttgart-New York 1974.
139. SCHALLER, J. G.: Dermatomyositis. In: Journal of  
Pediatrics 83 (1973), S. 699 - 702.
140. SCHIRREN, C. G.: Antimetaboliten in der Behandlung  
der Dermatomyositis. In: Archiv für klinisch-  
experimentelle Dermatologie 227 (1966), S. 371 - 376.
141. SCHUBERT, J. C. F., H. SCHUBERT, G. HOLTZ,  
H. MARTIN: Immunsuppressive Langzeittherapie des  
Lupus erythematoses visceralis. In: Deutsche  
Medizinische Wochenschrift 95 (1970), S. 1768 - 1774.
142. SCRIBA, P. C., K. von WERDER: Wirkungen und  
Nebenwirkungen der Glucocorticoide. In: Der Internist  
13 (1972), S. 261 - 269.

143. SERGENT, J. S., M. D. LOCKSHIN, M. S. KLEMPNER, B. A. LIPSKY: Central nervous system disease in systemic lupus erythematosus. In: American Journal of Medicine 58 (1975), S. 644 - 654.
144. SHARP, G. C., W. S. IRVIN, E. M. TAN, R. G. GOULD, H. R. HOLMAN: Mixed connective tissue disease: an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). In: American Journal of Medicine 52 (1972), S. 148 - 159.
145. SIEGEL, R. R., R. G. LUKE, A. A. HELLEBUSCH: Reduction of toxicity of corticosteroid therapy after renal transplantation. In: American Journal of Medicine 53 (1972), S. 159 - 169.
146. SIEGENTHALER, W., C. WERNING, W. VETTER: Nebenniere. In: Klinische Pathophysiologie. Hrsg. v. SIEGENTHALER, W.. 3. Auflage. Stuttgart 1976. S. 355 - 361.
147. SILBERBERG, D. H., A. M. LATIES: Increased intracranial pressure in disseminated lupus erythematosus. In: Archives of Neurology 29 (1973), S. 88 - 90.
148. SMITH, W. H., J. BILLINGS: The recognition and importance of cranial arteritis. In: Medical Journal of Australia 1 (1966), S. 91 - 93.
149. SMYTH, C. J., J. D. LEIDHOLT: Steroid arthropathy of the hip. In: Clinical Orthopaedics and Related Research 90 (1973), S. 50 - 56.
150. SOKOLOFF, M. C., L. S. GOLDBERG, C. M. PEARSON: Treatment of corticosteroid-resistant polymyositis with methotrexate. In: The Lancet 1 (1971), S. 14 - 16.
151. SOLOMON, L.: Drug-induced arthropathy and necrosis of femoral head. In: Journal of Bone and Joint Surgery 55B (1973), S. 246 - 261.

152. SOYKA, L. F., K. M. SAXENA: Alternate-day therapy of nephrotic children. In: Journal of the American Medical Association 192 (1965), S. 225 - 230.
153. STARKEY, R. H., B. H. HAHN: Rapid development of constrictive pericarditis in a patient with systemic lupus erythematosus. In: Chest 63 (1973), S. 448 - 450.
154. STEINBERG, A. D., P. H. PLOTZ, S. M. WOLFF, V. G. WONG, S. G. AGUS, J. L. DECKER: Cytotoxic drugs in treatment of nonmalignant diseases. In: Annals of Internal Medicine 76 (1972), S. 619 - 642.
155. STEINBERG, A. D., J. L. DECKER: A double-blind controlled trial comparing cyclophosphamide, azathioprine and placebo in the treatment of lupus glomerulonephritis. In: Arthritis and Rheumatism 17 (1974), S. 923 - 937.
156. STINGL, G., K. HOLUBAR, O. SCHERAK, H. FRITZSCHE, N. THUMB: "Mixed connective tissue disease". Ein neugeschaffener Krankheitsbegriff im Formenkreis der Kollagenosen. In: Zeitschrift für Hautkrankheiten 50 (1975), S. 83 - 95.
157. STRACHAN, J. C. H.: Steroid arthropathy. In: Proceedings of the Royal Society of Medicine 64 (1971), S. 711 - 713.
158. -: Systemic lupus erythematosus. In: Journal of the American Medical Association 224 (1973), S. 701 - 711.
159. -: Systemic sclerosis (Scleroderma). In: Journal of the American Medical Association 224 (1973), S. 711 - 716.
160. SZILÁGYI, I., A. DOBOZY, L. CZAKO: Alternierende Steroidbehandlung bei Pemphigus und Pemphigoid. In: Zeitschrift für Hautkrankheiten 51 (1976), S. 587 - 594.
161. SZTEJNBOK, M., A. STEWART, H. DIAMOND, D. KAPLAN: Azathioprine in the treatment of systemic lupus erythematosus. In: Arthritis and Rheumatism 14 (1971), S. 639 - 645.

162. TEISBERG, P., E. ENGER: Immunsuppressive therapy in Wegener's granulomatosis. In: Acta Medica Scandinavica 187 (1970), S. 7 - 9.
163. TEISBERG, P.: Complement system studies in systemic lupus erythematosus. In: Acta Medica Scandinavica 197 (1975), S. 131 - 134.
164. THORN, G. W.: Guidelines for the use of steroids and ACTH. In: Medical Times 100 (1972), S. 200 - 229.
165. THORPE, P.: Polymyalgia rheumatica: a not so benign syndrome. In: Medical Journal of Australia 2 (1969), S. 678 - 681.
166. TRETHOWAN, J. D., M. B. McEVEDY, R. C. KING: Treatment of Wegener's granulomatosis. In: The Lancet 1 (1973), S. 318 - 319.
167. TRUELOVE, S. C.: Cortisone and corticotrophin in ulcerative colitis. In: British Medical Journal 1 (1959), S. 387 - 394.
168. TSUCHIYA, M., I. OKAZAKI, H. ASAKURA, T. OHKUBO: Radiographic and endoscopic features of colonic ulcers in systemic lupus erythematosus. In: American Journal of Gastroenterology 64 (1975), S. 277 - 285.
169. UNANUE, E. R.: Modulation of immunity by molecules secreted by macrophages. In: Immunopathology. VIth International Symposium. Held at Bad Schachen 1976. Hrsg. v. MIESCHER, P. A.. Basel-Stuttgart 1977, S. 35 - 49.
170. URBANEK, K., G. WABERŽINEK: Hirndrucksymptomatologie bei disseminiertem Lupus erythematosus. In: Der Nervenarzt 41 (1970), S. 451 - 454.
171. UTHGENANNT, H., F. WEGENER, W. KÜSTER, P. LÜBBERS: Röntgenologische Beobachtungen von Heilungen bei Wegenerscher Granulomatose. In: Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und Nuklearmedizin 115 (1971), S. 489 - 495.

172. VORLAENDER, K. O.: Cortisontherapie bei Autoimmunkrankheiten. In: Der Internist 8 (1967), S. 94 - 102.
173. WAGNER, L.: Immunsuppressive agents in lupus nephritis: a critical analysis. In: Medicine (Baltimore) 55 (1976), S. 239 - 250.
174. WALTON, J. N.: Polymyositis: new light on pathogenesis and treatment. In: Proceedings of Australian Association of Neurologists 9 (1973), S. 1 - 7.
175. WALTON, J. B., B. S. WATSON, R. L. NEY: Alternate-day versus shorter interval steroid administration. In: Archives of Internal Medicine 126 (1970), S. 601 - 607.
176. WARIN, A. P.: Acute scleroderma (Morphea) with myositis. In: Proceedings of the Royal Society of Medicine 66 (1973), S. 621 - 623.
177. WENIG, D., R. J. MEISER: Azathioprin in der Behandlung der Arteriitis temporalis. In: Der Nervenarzt 46 (1975), S. 453 - 457.
178. WILMANN, W.: Immunbiologische Grundlagen der medikamentösen Immunsuppression. In: Medikamentöse Immunsuppression. 1. Arbeitstagung Bad Tölz, Oktober 1970. Hrsg. v. RICKEN, D., K. SCHUHMACHER. Stuttgart 1971. S. 3 - 17.
179. WILMS, K., W. WILMANN: Enzymatische Untersuchungen der DNS-Synthese in phytohämagglutinin-stimulierten Lymphocytenkulturen. In: Klinische Wochenschrift 47 (1969), S. 39 - 42.
180. WISHART, J. M.: Wegener's granulomatosis: controlled by azathioprine and corticosteroids. In: British Journal of Dermatology 92 (1975), S. 461 - 467.
181. WRAY, R., M. IVESON: Complete heart block and systemic lupus erythematosus. In: British Heart

- Journal 37 (1975), S. 982 - 983.
182. ZIZIC, T. M., L. E. SHULMAN, M. B. STEVENS:  
Colonic perforations in systemic lupus erythematosus.  
In: Medicine (Baltimore) 54 (1975), S. 411 - 426.
183. ZURIER, R. B., G. WEISSMANN: Anti-immunologic  
and anti-inflammatory effects of steroid therapy.  
In: Medical Clinics of North America 57 (1973),  
S. 1295 - 1307.

## Lebenslauf

Ich, Gerhard Hermann Alfred Schulz, wurde am 7.2.1954 als Sohn des Bundesbahnbeamten Edgar Schulz und seiner Ehefrau Gertrud, geborene Nagel, in Bremervörde-Engeo geboren.

Von Ostern 1961 bis zum Winter 1965 besuchte ich die Grundschule in Bremervörde, anschließend bis Ostern 1965 die Grundschule Süderwisch in Cuxhaven und danach 9 Jahre den altsprachlichen Zweig des Gymnasium Abendrothstraße in Cuxhaven. Dort bestand ich am 17.5.1973 mit Auszeichnung das Abitur. Das Abiturzeugnis schließt das Große Latinum, das Graecum und das Hebraicum ein.

Mit dem Wintersemester 1973/74 nahm ich das Studium der Medizin an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz auf und unterzog mich dort am 25.8.1975 der Ärztlichen Vorprüfung, am 31.8.1976 dem 1. und am 31.8.1978 dem 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung mit Erfolg.

Vom 16.10.1978 bis zum 14.9.1979 absolvierte ich am Akademischen Lehrkrankenhaus in Idar-Oberstein das Praktische Jahr mit den Pflichtfächern Innere Medizin und Chirurgie sowie dem Wahlfach Radiologie. In Idar-Oberstein bestand ich am 15.10.1979 den schriftlichen und am 30.10.1979 den mündlichen Teil des 3. Abschnittes der Ärztlichen Prüfung erfolgreich. Die Approbation als Arzt wurde mir am 7.11.1979 erteilt.

Seit dem 1.12.1979 bin ich als wissenschaftlicher Angestellter in der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel am Klinikum der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz mit der Durchführung von Forschungsvorhaben am künstlichen Pankreas betraut.

Mainz, den 13.12.1979

Gerhard Schulz









